



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

2025013574

Datum 26 juni 2025  
Betreft Standpunt over het identificeren van patiënten die mogelijk baat hebben bij innovatieve kankerbehandeling met NTRK-remming door moleculaire diagnostiek

**Zorginstituut Nederland**

Zorg  
Advies Pakket en Kwaliteit  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

J. Jacobs  
T +31681026766

**Onze referentie**

2025013574

Geachte mevrouw Jansen,

Hierbij sturen wij u het *Standpunt whole genome sequencing in de diagnostiek van NTRK-genfusies bij patiënten met solide tumoren*. Onze conclusie is dat whole genome sequencing voor NTRK-diagnostiek kan worden vergoed uit het basispakket van de zorgverzekering.

**Vooraf: het belang voor patiënten van moleculaire diagnostiek**

Sommige mensen met kanker hebben een bijzondere fout in hun DNA, een zogeheten NTRK-genfusie waardoor abnormale eiwitten ontstaan. NTRK is de afkorting van neurotrofe tyrosine receptor kinase. Door deze abnormale fusie-eiwitten kan kanker ontstaan en groeien. Met moleculaire diagnostiek in de oncologie wordt gekeken naar fouten in de moleculaire volgorde van het DNA en RNA van de tumor. RNA is een soort DNA, dat ook genetische informatie bevat. Die moleculaire fouten voorspellen of de tumor gevoelig is voor een specifieke kankerbehandeling. Dit noemen we precisie-oncologie. Kankerbehandeling met de NTRK-remmers is een vorm van precisie-behandeling. Entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®) zijn NTRK-remmers voor de behandeling van mensen met lokaal gevorderde of uitgezaaide kanker waarbij de standaardbehandelopties niet meer aanslaan. Deze geneesmiddelen zijn sinds 1 april 2023 toegelaten tot het basispakket van de zorgverzekering.<sup>1,2</sup>

Gepast gebruik van geneesmiddelen is van groot belang. Zeker als het gaat om dure geneesmiddelen en geneesmiddelen die niet bij iedereen werken, maar wel bij iedereen bijwerkingen geven. Betrouwbare moleculaire diagnostiek is essentieel: welke patiënten hebben wel of geen baat bij de NTRK-remmers?

<sup>1</sup> De vergoeding geldt vanaf 1 september 2023 voor de behandeling van volwassen en kinderen met solide tumoren (kanker) met NTRK-genfusie. [Staatscourant 2023, 24742 | Overheid.nl > Officiële bekendmakingen \(officielebekendmakingen.nl\)](#).

<sup>2</sup> Zie advies van Zorginstituut Nederland: [Pakketadvies entrectinib en larotrectinib \(Rozlytrek® en Vitrakvi®\) voor de behandeling van volwassen en kinderen met solide tumoren \(kanker\) met NTRK-genfusie | Advies | Zorginstituut Nederland](#).

Whole genome sequencing (WGS) is een vorm van moleculaire diagnostiek. Om de kwaliteit van de zorg in het basispakket in de toekomst kwalitatief goed en doelmatig te houden gaan we in dit standpunt specifiek in op de diagnostiek voor de medicijnen entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®).

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Advies Pakket en Kwaliteit

**Datum**  
26 juni 2025

**Onze referentie**  
2025013574

Ook voor andere precisie geneesmiddelen die de komende jaren beschikbaar komen, is de beschikbaarheid van betrouwbare diagnostiek van belang voor doelmatig en gepast geneesmiddelengebruik.

### **Aanleiding voor dit standpunt**

De NTRK-remmers zijn sinds 1 april 2023 toegelaten tot het basispakket van de zorgverzekering.<sup>3,4</sup> Hierdoor ontstond echter in de uitvoeringspraktijk een probleem. NTRK-remmers zijn tumor-agnostische medicijnen. Dit betekent dat ze ingezet kunnen worden voor verschillende typen kanker, zolang er sprake is van een NTRK-fusiegen en ongeacht waar de tumor zit. Dit in tegenstelling tot de meeste medicijnen tegen kanker, die uitgaan van het specifieke orgaan of weefsel waarin de tumor is ontstaan. Het gevolg is dat 'alle' patiënten, ongeacht het tumortype, getest moeten worden op de aanwezigheid van een NTRK genfusie. NTRK-fusiegenen zijn zeldzaam. Ongeveer 0.33% van de volwassenen met kanker heeft een NTRK-fusiegen. Ieder jaar zijn er ongeveer 90 nieuwe patiënten per jaar met een NTRK-fusiegen in Nederland.<sup>5</sup> De kans is klein om een patiënt met een NTRK-genfusie te vinden terwijl veel, potentieel alle patiënten, getest moeten worden. Schattingen over het aantal patiënten dat voor NTRK-diagnostiek in aanmerking komt om getest te worden nadat eerdere behandelingen niet meer aanslaan lopen sterk uiteen: van 1.000 tot 25.000 per jaar.<sup>6</sup>

In de praktijk kan dit leiden tot aanzienlijke uitdagingen in uitvoerbaarheid en tot druk op de zorgkosten. Daardoor is de toegang tot NTRK-diagnostiek, en daarmee tot de behandeling met NTRK-remmers, niet vanzelfsprekend. Dit is ook de boodschap van een gezamenlijke memo aan het Zorginstituut van patiëntenorganisaties, zorgaanbieders en zorgverzekeraars.<sup>7</sup>

### **Risico's en oplossingsrichtingen voor het basispakket**

Wij signaleren verschillende risico's voor het basispakket. Ook zien we de oplossingsrichtingen om de risico's voor de toekomst zoveel mogelijk te beheersen en de voordelen te behouden.

1. Er is een risico voor de toegankelijkheid van NTRK-remmers. Omdat alle patiënten getest moeten worden zijn er dilemma's in de uitvoeringspraktijk. De kans bestaat dat het hierdoor niet mogelijk is om alle patiënten te testen, en dat de kosten oplopen om alle patiënten te kunnen testen. Dit kan leiden tot

---

<sup>3</sup> De vergoeding geldt vanaf 1 september 2023 voor de behandeling van volwassen en kinderen met solide tumoren (kanker) met NTRK-genfusie. [Staatscourant 2023, 24742 | Overheid.nl > Officiële bekendmakingen \(officielebekendmakingen.nl\)](#).

<sup>4</sup> Zie advies van Zorginstituut Nederland: [Pakketadvies entrectinib en larotrectinib \(Rozlytrek® en Vitrakvi®\) voor de behandeling van volwassen en kinderen met solide tumoren \(kanker\) met NTRK-genfusie | Advies | Zorginstituut Nederland](#).

<sup>5</sup> Forsythe A, Zhang W, Phillip Strauss U, et al. A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12: 1758835920975613.

<sup>6</sup> [Consensus Rapport Diagnostiek en Behandeling van NTRK-Genfusie Gerelateerde Solide Tumoren 24.04.2020.docx \(nfk.nl\)](#)

<sup>7</sup> Partijen hebben in een gezamenlijk opgestelde memo hun zorgen geuit over de NTRK-diagnostiek. De memo is geschreven door de partijen Commissie Klinisch Noodzakelijke Targets (cieKNT), een subcommissie van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie, de Commissie Add-on Geneesmiddelen (CieBAG) van Zorgverzekeraars Nederland en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK).

verdringing van andere effectieve zorg.

De oplossingsrichting om de toegankelijkheid te verbeteren én toekomstbestendig te maken is het inrichten van een doelmatige en tegelijkertijd efficiënte organisatie van de tumor-agnostische diagnostiek. Hierover dienen de veldpartijen gezamenlijk af te spreken wat hiervoor nodig is. Het Zorginstituut heeft hierover uitvoerig met partijen gesproken. Zij stellen nu een zorgpad op voor tumor-agnostische diagnostiek. De commissie Klinisch Noodzakelijke Targets (cieKNT), een subcommissie van de Nederlandse Vereniging van Medisch Oncologen, is de trekker van dit zorgpad. Een concept-zorgpad wordt op dit moment afgestemd met belanghebbende partijen.

2. Er is ook een risico voor de kwaliteit van de zorg in het basispakket. Er zijn namelijk verschillende testmethoden om fusiegenen te detecteren. Maar omdat het om een zeldzame moleculaire afwijking gaat, zijn er geen studies beschikbaar die aantonen welke test de genfusie het meest accuraat detecteert. Direct vergelijkend onderzoek van verschillende testmethoden is zeer complex en moeilijk haalbaar, omdat NTRK-fusiegenen zeldzaam zijn en er grote aantallen patiënten nodig zijn voor een klinische studie. Daarbij komt dat het vraagstuk over de doelmatigheid van de NTRK-diagnostiek ook gezien wordt als een belangrijk vraagstuk vanwege de tumor-agnostische toepassing. De meeste aanbevelingen over NTRK-diagnostiek staan vooral in consensusdocumenten. Evidence-based richtlijnen ontbreken voornamelijk.

De oplossingsrichting om de kwaliteit van de zorg in het basispakket in de toekomst kwalitatief goed en doelmatig te houden, is het verduidelijken welke test voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Dat is wat we in dit standpunt hebben gedaan. Bovendien helpt een uitspraak over welke diagnostiek verzekerde zorg is bij het opstellen van het bovengenoemde zorgpad.

## Beoordeling

### *Context*

Een internationaal veel gebruikte moleculaire testmethode om direct op moleculair DNA of RNA niveau-afwijkingen te detecteren is next generation sequencing (NGS). Met NGS wordt de moleculaire volgorde van het tumor DNA of RNA afgelezen. Een uitgebreide NGS wordt door de beroepsgroep van pathologen en moleculaire biologen in de pathologie beschouwd als de referentietest (gouden standaard) voor het detecteren van genfusies. Uitgebreid wil zeggen dat het meer dan 500 genen tegelijk analyseert. De Nederlandse consensus sluit hierop aan. Ook in Nederland wordt een uitgebreide NGS standaard toegepast.

### *Claim*

De Nederlandse consensus noemt WGS als alternatief voor NTRK-diagnostiek.<sup>6</sup> Technisch gezien is WGS de meest uitgebreide vorm van een NGS-test, omdat de WGS-test het gehele genoom van de tumor in kaart brengt, namelijk het DNA en het RNA. Dit in tegenstelling tot een NGS. Bij NGS wordt gericht gekeken naar die gebieden in het DNA van de tumor waarvan bekend is dat fouten kunnen ontstaan die tot kanker leiden. Daarom heeft het Zorginstituut onderzocht of WGS gezien kan worden als een variant van de standaard toegepaste uitgebreide NGS-test die al vergoed wordt uit het basispakket. Voorwaarde om in aanmerking te komen voor vergoeding uit het basispakket is dan ook dat WGS even accuraat als NGS de

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Advies Pakket en Kwaliteit

**Datum**  
26 juni 2025

**Onze referentie**  
2025013574

afwijkingen in het DNA van de tumor kan detecteren. Als dat zo is, kan WGS ook uit het basispakket worden betaald.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Advies Pakket en Kwaliteit

De claim is: WGS is een technische variant van NGS en even accuraat voor het detecteren van genfusies.

**Datum**  
26 juni 2025

**Onze referentie**  
2025013574

### **Bevindingen**

WGS in de NTRK-diagnostiek is een technische variant van de DNA/RNA NGS-test die al onderdeel is van het verzekerde pakket. WGS is even accuraat in het detecteren van fusiegenen en de aanwezigheid van abnormale fusie-eiwitten bij patiënten met kanker waarvoor geen standaardbehandeling meer beschikbaar is omdat deze niet meer aanslaan. Wij volgden hierin het raamwerk [Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk': technische variant | Rapport | Zorginstituut Nederland](#).<sup>8</sup>

### **Conclusie en standpunt**

Het Zorginstituut concludeert dat Whole Genome Sequencing (WGS) voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Deze zorg kan worden vergoed uit het basispakket van de zorgverzekering. Voor het identificeren van patiënten die mogelijk baat hebben bij behandeling met NTRK-remmers is het *direct* inzetten van een uitgebreide moleculaire test (NGS of WGS) verzekerde zorg. Dit geldt voor zowel patiënten met tumoren waarbij op basis van de primaire histologie de NTRK-genfusie hoog-prevalent is ( $\geq 1\%$ ) als voor patiënten met tumoren waarbij de NTRK-genfusie laag-prevalent is ( $< 1\%$ ). Voor al deze patiënten vormen uitgebreide DNA/RNA NGS of WGS een te verzekeren prestatie.

#### *Verkenning kostenbeslag*

De inzet van moleculaire diagnostiek voor fitte patiënten met uitgezaaide kanker waarvoor standaardbehandeling niet meer toereikend is, heeft een hoog kostenbeslag (zie bijlage 4). Dit kostenbeslag is in deze verkenning geraamd op ongeveer € 58 miljoen (lage raming) en ongeveer € 75 miljoen (hoge raming). Een deel van dit kostenbeslag betreft het testen van biomarkers voor de patiëntenselectie voor bestaande reguliere (standaard-)behandelingen. Een beperkt deel van de kosten omvat de specifieke inzet voor uitgebreide moleculaire NTRK-diagnostiek. In onze verkenning is dat € 7,5 miljoen.

### **Vervolg**

Het Zorginstituut ziet uit naar een spoedige totstandkoming van het zorgpad, waarin ook duidelijk wordt op welk moment en waar de NGS of WGS zal plaatsvinden. Dit zal de kwaliteit van deze specialistische diagnostiek ten goede komen omdat uniformiteit in diagnostiek plaatsvindt en expertise met NTRK-diagnostiek opgebouwd wordt. Een spoedige totstandkoming van het zorgpad is ook van belang gezien de snelle ontwikkelingen in de precisie-oncologie. Het aantal precisie-behandelingen met een tumor-agnostische indicatie neemt snel toe. Daarom is het Zorginstituut van mening dat het zorgpad ook van grote waarde zal zijn voor andere (toekomstige) tumor-agnostische indicaties. Het Zorginstituut geeft de cieKNT de ruimte voor de nodige afstemming met de

---

<sup>8</sup> [Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk': technische variant | Rapport | Zorginstituut Nederland](#).

partijen over het zorgpad. Tot de tijd dat het zorgpad is vastgesteld door de NVMO vertrouwt het Zorginstituut erop dat partijen, een gepaste en doelmatige inzet van de NTRK-diagnostiek nastreven. Zo nodig zal het Zorginstituut hierbij een faciliterende rol spelen zodat het zorgpad ingezet kan worden als kwaliteitsinstrument. Het Zorginstituut monitort het proces vanaf eind 2025.

Dit standpunt gaat in op 24 juni 2025.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



M.J. Janssen  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

Bijlage: *Standpunt whole genome sequencing in de diagnostiek van NTRK-genfusies bij patiënten met solide tumoren*

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Advies Pakket en Kwaliteit

**Datum**  
26 juni 2025

**Onze referentie**  
2025013574



Zorginstituut Nederland

# Standpunt whole genome sequencing in de diagnostiek van de NTRK-genfusies bij patiënten met solide tumoren

Definitief | 10 juni 2025

| Van goede zorg verzekerd |



# Inleiding

In dit standpunt beschrijft het Zorginstituut het identificeren van patiënten die mogelijk baat hebben bij een innovatieve kankerbehandeling met NTRK-remmers door middel van moleculaire diagnostiek. In medische termen: "Standpunt over whole genome sequencint in de diagnostiek van NTRK-genfusies bij patiënten met solide tumoren".

Met moleculaire diagnostiek in de oncologie wordt gekeken naar fouten in het DNA van de tumor die voorspellen of de tumor gevoelig is voor een specifieke kankerbehandeling. Bij de inzet van doelgerichte oncologische therapieën is betrouwbare moleculaire diagnostiek essentieel om vast te stellen of een patiënt mogelijk baat heeft bij een doelgerichte therapie en in aanmerking komt voor behandeling met het medicijn. Tegelijkertijd wordt op deze manier voorkomen dat patiënten het risico lopen om blootgesteld te worden aan de bijwerkingen van de behandeling, zonder dat daar gezondheidswinst tegenover staat. Whole Genome Sequencing (WGS) is een vorm van moleculaire diagnostiek. Technisch gezien is WGS de meest uitgebreide vorm van next generation sequencint (NGS). Dit is een testmethode waarmee het moleculaire profiel (het DNA) van de tumor in kaart wordt gebracht. WGS brengt het gehele genoom van de tumor in kaart. Dit in tegenstelling tot NGS. Bij NGS wordt gericht gekeken naar die gebieden in het DNA van de tumor waarvan bekend is dat fouten kunnen ontstaan die tot het ontstaan van kanker leiden.

Per 1 september 2023 zijn entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®) voor de behandeling van volwassenen en kinderen met solide tumoren met een NTRK-genfusie definitief vanuit de Voorwaardelijke Toelating (VT-regeling) opgenomen in het basispakket van de zorgverzekering. Hierdoor ontstond in de uitvoeringspraktijk een probleem waardoor de toegankelijkheid tot de diagnostiek en daarmee tot behandeling met de medicijnen niet vanzelfsprekend is. Dit hoofdstuk geeft een toelichting op de achtergrond en de oplossingsrichtingen die nodig zijn om de toegankelijkheid tot de diagnostiek en de kwaliteit van zorg zoveel als mogelijk te garanderen. Eén van de oplossingsrichtingen is uitgewerkt in het voorliggende standpunt: 'Standpunt WGS voor de behandeling van patiënten met solide tumoren met een NTRK-genfusie met de tumor-agnostische geneesmiddelen entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®)'. Bijlage 2 bevat dit standpunt.

## Achtergrond

Entrectinib en larotrectinib zijn geïndiceerd voor patiënten met lokaal gevorderde of uitgezaaide ziekte als de standaard behandelopties niet meer mogelijk zijn. De medicijnen zijn toegelaten tot het basispakket voor volwassenen en kinderen met solide tumoren (kanker) die een neurotrofe tyrosine receptor kinase (NTRK)-genfusie hebben. Dit is een afwijking in het DNA van de tumor waardoor NTRK-genen fuseren en er abnormale eiwitten ontstaan. Deze abnormale fusie-eiwitten kunnen kankergroei veroorzaken en onderhouden. Entrectinib en larotrectinib zijn NTRK-remmers. Om voor een behandeling met deze medicijnen in aanmerking te komen, moet met een diagnostische test op tumormateriaal zijn aangetoond dat een tumor een NTRK-genfusie en afwijkende fusie-eiwitten vertoont.

De medicijnen zijn tumor-agnostische middelen. NTRK-remmers kunnen ingezet worden voor verschillende typen kanker zolang er sprake is van een NTRK-fusiegen, ongeacht waar de tumor zit. Dit in tegenstelling tot de meeste medicijnen tegen kanker, die uitgaan van het specifieke orgaan of weefsel waarin de tumor is ontstaan. NTRK-fusiegenen zijn zeldzaam. In veelvoorkomende tumorsoorten (bijvoorbeeld darmkanker of prostaatkanker) komen NTRK-genfusies in <1% voor, terwijl in zeldzame tumoren een NTRK-genfusie in >90% kan voorkomen. NTRK-genfusies komen voor bij 0,30% en 0,44% van alle solide tumoren bij respectievelijk volwassenen en kinderen. NTRK-genfusies zijn hiermee zeldzame, maar therapeutisch relevante DNA-afwijkingen die de inzet van tumor-agnostische middelen zoals entrectinib en larotrectinib mogelijk maken. Dit betekent dat veel patiënten getest moeten worden om een paar patiënten te vinden bij wie de tumor die zeldzame fout vertoont. Omdat het om een zeldzame DNA-afwijking gaat is het doen van goed onderzoek complex. Er is hiermee veel onzekerheid over de werkelijke aantallen patiënten. In een systematische literatuurreview uit 2020 wordt een incidentie van 0,52 per 100.000 volwassenen gerapporteerd.

Dit komt neer op ongeveer 90 patiënten per jaar met een NTRK-fusiegen in Nederland.<sup>1</sup> Echter, om een patiënt met een NTRK-genfusie te vinden betekent dit dat *alle* patiënten getest moeten worden, terwijl de kans klein is om een NTRK-genfusie te vinden. Er is een hoge number needed-to-test. Schattingen over het aantal patiënten dat voor NTRK-diagnostiek in aanmerking komen om getest te worden lopen echter sterk uiteen van 1.000 tot 25.000 per jaar.<sup>2</sup>

### **Aanleiding tot dit standpunt**

In een tripartiet opgestelde memo hebben veldpartijen hun zorgen geuit vanwege bovengenoemde dilemma's in de uitvoeringspraktijk van de NTRK-diagnostiek (zie bijlage 1). Omdat het vóórkomen van NTRK-genfusies laag is en potentieel veel patiënten getest moeten worden om de patiënten te identificeren die gevoelig zijn voor de NTRK-remmers, kan dit in de praktijk leiden tot aanzienlijke uitdagingen qua uitvoerbaarheid, testcapaciteit en druk op de kostenuitgaven. De toegankelijkheid tot NTRK-diagnostiek is hiermee niet vanzelfsprekend aldus de boodschap van de memo. De memo is een initiatief van de Commissie Klinisch Noodzakelijke Targets (cieKNT) (subcommissie van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie), en tripartiet opgesteld met de Commissie Add-on Geneesmiddelen (CieBAG) van Zorgverzekeraars Nederland en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK).

### **Risico's en oplossingsrichtingen voor het basispakket**

Het Zorginstituut signaleert risico's voor het basispakket. Ook zien we de oplossingsrichtingen om de risico's voor de toekomst zoveel mogelijk te beheersen en de voordelen te behouden.

1. Er is een risico voor de toegankelijkheid van NTRK-remmers. Door de tumor-agnostische toepassing van diagnostiek (alle patiënten moeten getest worden bij wie de standaardbehandeling niet meer aanslaat) zijn er dilemma's in de uitvoeringspraktijk. De kans bestaat dat het hierdoor niet mogelijk is om alle patiënten te testen (capaciteitstekort), en dat hoge kosten ontstaan om de grote aantallen patiënten te testen. Dit kan potentieel leiden tot verdringing van andere effectieve zorg.

De oplossingsrichting om de toegankelijkheid zoveel mogelijk te garanderen is het inrichten van een doelmatige en tegelijkertijd efficiënte organisatie van de zorg. Door te afspraken te maken wat hiervoor nodig is, kunnen we de toegankelijkheid in de toekomst veiligstellen en verdringing van andere effectieve zorg zoveel mogelijk voorkomen. Hierover heeft het Zorginstituut uitvoerig met partijen gesproken en het resultaat is dat veldpartijen dit gaan oppakken. Zij bereiden een zorgpad voor. De commissie Klinisch Noodzakelijke Targets (cieKNT), een subcommissie van de Nederlandse Vereniging van Medisch Oncologen, is de trekker van dit zorgpad. Een concept-zorgpad wordt op dit moment afgestemd met belanghebbende partijen.

2. Er is ook een risico voor de kwaliteit van de zorg in het basispakket. De achtergrond hiervan is als volgt. Er zijn verschillende testmethoden om fusiegenen te detecteren. Maar omdat het om een zeldzame moleculaire afwijking gaat, zijn er geen studies beschikbaar die aantonen welke test de genfusie het meest accuraat detecteert. Direct vergelijkend onderzoek van verschillende testmethoden is zeer complex en moeilijk haalbaar, omdat NTRK-fusiegenen zeldzaam zijn en er grote aantallen patiënten nodig zijn voor een klinische studie. Het vraagstuk over de doelmatigheid van de NTRK-diagnostiek wordt ook gezien als een belangrijk vraagstuk vanwege de tumor-agnostische toepassing. Daarom staan de meeste aanbevelingen over NTRK-diagnostiek vooral in consensusdocumenten. Evidence-based richtlijnen ontbreken vooralsnog.

De oplossingsrichting om de kwaliteit van de zorg in het basispakket in de toekomst kwalitatief goed en doelmatig te houden, is het verhelderen welke test voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en hiermee onderdeel is van het basispakket van de

<sup>1</sup> Forsythe A, Zhang W, Phillip Strauss U, et al. A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12: 1758835920975613.

<sup>2</sup> [Consensus Rapport Diagnostiek en Behandeling van NTRK-Genfusie Gerelateerde Solide Tumoren 24.04.2020.docx \(nfk.nl\)](#)

zorgverzekering. Dat is wat we in dit standpunt hebben gedaan. Een uitspraak over welke diagnostiek verzekerde zorg is kan helpen bij het opstellen van het bovengenoemde zorgpad.

## Synthese

Hieronder wordt een toelichting gegeven op onze duiding wat verzekerde zorg is, ook wel beoordeling genoemd. Dit doen we door in dit hoofdstuk een overzicht te geven van de verschillende stappen in het proces van een beoordeling die uiteindelijk tot onze conclusie(s) over de stand van de wetenschap en praktijk hebben geleid. De verschillende stappen worden uitgebreider toegelicht in bijlage 3 en 4. Een uitgebreide uitwerking van onze bevindingen vindt u in bijlage 2: "Standpunt over whole genome sequencing in de diagnostiek van NTRK-genfusies bij patiënten met solide tumoren".

### Context

Er zijn verschillende testmethoden om fusiegenen te detecteren. Maar omdat het om een zeldzame moleculaire afwijking gaat, zijn er geen studies beschikbaar die aantonen welke teststrategie de genfusie het meest accuraat detecteert. Direct vergelijkend onderzoek van verschillende testmethoden is zeer complex en moeilijk haalbaar, omdat NTRK-fusiegenen zeldzaam zijn en er grote aantallen patiënten nodig zijn voor een klinische studie. Het vraagstuk over de doelmatigheid van de NTRK-diagnostiek wordt ook gezien als een belangrijk vraagstuk vanwege de tumor-agnostische toepassing. Daarom staan de meeste aanbevelingen over NTRK-diagnostiek vooral in consensusdocumenten. Evidence-based richtlijnen ontbreken vooralsnog.

De verschillende consensusdocumenten over NTRK-diagnostiek noemen de overweging om eerst een screening te doen met een immunohistochemie-test (IHC), gevolgd door een bevestigende moleculaire test in het geval van een positieve IHC-uitslag om de afwijking op moleculair niveau te bevestigen. Dit wordt gedaan uit doelmatigheidsoverwegingen. Tegelijkertijd noemen de consensusdocumenten een voorbehoud, omdat de IHC-screeningstest niet alle NTRK-fusiegenen detecteert. Dit betekent dat de voorspellende waarde van IHC niet optimaal is. Enerzijds worden patiënten met NTRK-genfusie onterecht als negatief getest – deze patiënten worden dus 'gemist'. Anderzijds kunnen patiënten onterecht positief worden getest en het risico lopen op blootstelling aan bijwerkingen van het middel zonder dat daar gezondheidswinst tegenover staat. Een bevestigende moleculaire test voorkomt weliswaar dat patiënten onterecht positief worden getest, maar níét dat patiënten onterecht NTRK-negatief worden getest en daarmee de kans op gezondheidswinst onthouden worden. Patiënten kunnen dus alsnog gemist worden, ondanks de inzet van een bevestigende moleculaire test. Daarom staat in de consensusdocumenten ook de overweging om waar mogelijk direct een uitgebreide moleculaire test te doen en de IHC-screening met over te slaan. Een internationaal veel gebruikte moleculaire testmethode om direct op moleculair niveau DNA-afwijkingen te detecteren is next generation sequencing (NGS). De Nederlandse consensus sluit hierop aan. Óók in Nederland wordt een uitgebreide NGS standaard toegepast.

### Proces van screenen

Tijdens de voorbereidingen, ook wel screenen genoemd, wordt gekeken of er voldoende wetenschappelijke literatuurgegevens zijn om een standpunt in te nemen. In sommige gevallen is dat niet zo en adviseren wij bijvoorbeeld om eerst aanvullend onderzoek te doen alvorens een standpunt in te nemen. In andere gevallen nemen wij een standpunt, ook na een minder intensief duidingsproces. Uit een minder intensief duidingsproces volgt ook een standpunt, maar dan in een kortere vorm, waarin staat of de beoordeelde zorg deel kan uitmaken van het basispakket. In deze kortere procedure raadplegen wij niet de wetenschappelijke adviesraad.

Nauwe afstemming heeft plaatsgevonden met een klankbordgroep bestaande uit WAR-leden van de Commissie Geneesmiddelen en de Commissie Care & Cure. Tijdens de voorbereidingen

is gekeken of er voldoende wetenschappelijke literatuurgegevens zijn om een standpunt in te nemen over immunohistochemie (IHC) als screeningstest voor NTRK-diagnostiek. Dit was niet het geval. Het Zorginstituut vindt van essentieel belang dat eerst aanvullend onderzoek gedaan wordt naar het optimaliseren van de testeigenschappen van IHC als screenende test. Een beoordeling of IHC deel kan uitmaken van het basispakket is nog niet mogelijk. Tot die tijd is IHC nog *geen* verzekerde zorg in het kader van de NTRK-diagnostiek. Een standpunt over IHC als screeningstest in de NTRK-diagnostiek is hiermee niet opportuun.

In de Nederlandse *Consensus diagnose en behandeling van NTRK-genfusie gerelateerde solide tumoren* wordt whole genome sequencing (WGS) genoemd als alternatief voor het detecteren van fusiegenen.<sup>2</sup> Deze WGS test wordt nog niet routinematige ingezet in de dagelijkse patiëntenzorg omdat deze nog niet vergoed wordt.

### **Afbakening en scope**

Een brede moleculaire test wordt door de beroepsgroep van pathologen en moleculair biologen in de pathologie als referentietest (gouden standaard) beschouwd voor het aantonen van genfusies en de eindproducten daarvan (fusie-eiwitten). In Nederland is al jarenlang ervaring met de next generation sequencing (NGS) als uitgebreide moleculaire test. Uitgebreide moleculaire testen zijn moleculaire tests waarmee een groot aantal (>500 genen) genetische afwijkingen en ook complexe afwijkingen tegelijk in kaart gebracht worden. In de Nederlandse consensus wordt WGS als alternatief genoemd voor NTRK-diagnostiek. Daarom heeft het Zorginstituut onderzocht of WGS kan worden gezien als een variant van de al standaard toegepaste uitgebreide DNA/RNA NGS-test die vergoed wordt vanuit de basisverzekering. Als dat zo is, kan WGS ook vanuit de basisverzekering worden betaald.

De uitwerking richt zich op de inzet van test-strategieën voor de selectie van patiënten voor entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®) bij volwassenen in goede conditie, bij wie alle bewezen effectieve behandelopties die onderdeel zijn van het basispakket uitgeput zijn. Bij het niet-kleincellig longcarcinoom en kindertumoren wordt uitgebreide moleculaire diagnostiek, inclusief brede genfusie-analyse, al gedaan. Uitgebreide Next Generation Sequencing (NGS)-paneltests en whole genome sequencint (WGS) respectievelijk Whole Exome Sequencing (WES) zijn bij deze indicaties al standard of care (onderdeel van het verzekerde pakket). Daarom vallen het niet-kleincellig longcarcinoom en kindertumoren buiten de scope van dit aanvullend advies.

### **Belangrijke stappen in de beoordeling**

#### *Claim*

De Nederlandse consensus noemt WGS als alternatief voor NTRK-diagnostiek. **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.** Technisch gezien is WGS de meest uitgebreide vorm van een NGS-test, omdat de WGS-test het gehele genoom van de tumor in kaart brengt. Dit in tegenstelling tot een NGS. Bij NGS wordt gericht gekeken naar die gebieden in het DNA van de tumor waarvan bekend is dat fouten kunnen ontstaan die tot kanker leiden. Daarom heeft het Zorginstituut onderzocht of WGS gezien kan worden als een variant van de standaard toegepaste uitgebreide NGS-test die al vergoed wordt uit het basispakket. Voorwaarde om in aanmerking te komen voor vergoeding uit het basispakket is dan ook dat WGS even accuraat als NGS de afwijkingen in het DNA van de tumor kan detecteren. Als dat zo is, kan WGS ook uit het basispakket worden betaald.

De claim is hiermee: WGS is een technische variant van NGS en even accuraat voor het detecteren van genfusies.

#### *Bevindingen en overwegingen*

Whole genome sequencing voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' voor NTRK-

diagnostiek bij patiënten in goede conditie met een solide tumor waarvoor geen standaard systemische behandelopties meer beschikbaar zijn. Het Zorginstituut concludeert dat WGS een technische variant is, en even accuraat is in de detectie van fusiegenen en de producten daarvan als een uitgebreide DNA/RNA-NGS die al tot het verzekerde pakket horen. Wij volgden hierin het raamwerk *Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk': technische variant'*.<sup>3</sup>

#### *Effectiviteitsargumenten screenende IHC-test*

Zoals boven beschreven, concludeerden wij tijdens de voorbereidingen (fase van screenen) dat een standpunt over IHC als screeningstest in de NTRK-diagnostiek niet aan de orde is. Tot die tijd is IHC geen verzekerde zorg in het kader van de NTRK-diagnostiek. De resultaten van de screening zijn beschreven in bijlage 3: 'Screening accuratesse immunohistochemie bij NTRK-diagnostiek'.

### **Overige overwegingen**

#### *Doelmatigheidsargumenten en toekomstbestendigheid*

In de Nederlandse praktijk worden uitgebreide moleculaire tests steeds vaker toegepast. De verwachting is dat deze ontwikkeling doorzet, omdat in de nabije toekomst meerdere doelgerichte therapieën beschikbaar komen. Daarnaast zal direct uitgebreid moleculair testen – dus zonder screenende tussenstap met IHC – leiden tot kortere doorlooptijden. Dat is voor patiënten zeer wenselijk. De beroepsgroep ziet de kortere doorlooptijden als een belangrijke efficiëntieslag.<sup>4</sup>

#### *Inzicht in daadwerkelijk aantal te testen en behandelen patiënten in Nederland*

Zoals eerder beschreven is er grote onzekerheid over het daadwerkelijk aantal patiënten dat moet worden getest. Daarbij komt dat het aantal bestaande gevallen (prevalentie) van een NTRK-genfusie per tumorsoort in de Nederlandse populatie niet bekend is. Hierdoor zijn de kosten en baten voor de Nederland niet duidelijk. Moleculaire tests kunnen meer inzicht geven in hoeveel mensen met een NTRK-genfusie er daadwerkelijk zijn.

### **Conclusie en standpunt**

Het Zorginstituut concludeert dat whole genome sequencing voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Deze zorg kan worden vergoed uit het basispakket. Voor het identificeren van patiënten die mogelijk baat hebben bij behandeling met NTRK-remmers is het *direct* inzetten – dus met overslaan van de IHC als screenende test – van een brede moleculaire test (NGS of WGS) verzekerde zorg.

Dit geldt voor zowel patiënten met tumoren waarbij op basis van de primaire histologie de NTRK-genfusie hoog-prevalent is ( $\geq 1\%$ ) als voor patiënten met tumoren waarbij de NTRK-genfusie laag-prevalent is ( $< 1\%$ ). Voor al deze patiënten vormen uitgebreide NGS of WGS een te verzekeren prestatie.

#### *Verkenning kostenbeslag*

De inzet van moleculaire diagnostiek voor fitte patiënten met uitgezaaide kanker waarvoor standaardbehandeling niet meer toereikend is, heeft een hoog kostenbeslag. Zie bijlage 3: 'Verkenning kostenbeslag van moleculaire diagnostiek ten behoeve van bepaling een NTRK-genfusie'. Dit kostenbeslag is in deze verkenning geraamd op circa €58 miljoen (lage raming) en circa €75 miljoen (hoge raming).

<sup>3</sup> [Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk': technische variant | Rapport | Zorginstituut Nederland](#).

<sup>4</sup> 'Smalle' moleculaire tests, gericht op een of een beperkt aantal DNA afwijkingen blijven onderdeel van het test-arsenaal. Deze dienen als alternatief in het geval dat uitgebreide moleculaire diagnostiek niet gelukt is. Een laboratoriumtest kan om verschillende redenen mislukken. Dit kan te maken hebben met de kwaliteit van het monster, de gebruikte apparatuur, de reagentia, de analyse, of zelfs menselijke fouten. Een mislukte test kan leiden tot onduidelijke of onbetrouwbare resultaten, waardoor een nieuwe test nodig is.

Een deel van dit kostenbeslag betreft het testen van biomarkers ten behoeve de patientenselectie voor reguliere (standaard) behandelingen. Een deel betreft het 'uitgebreid' breed testen waarbij meerdere bepalingen van verschillende biomarkers en tumorindicaties gebruikt worden. Een beperkt deel is specifiek ingezet voor het NTRK-diagnostiek. In onze verkenning is dat € 7,5 miljoen. De verwachting is dat er steeds meer parallel uitgebreid getest zal worden voor verschillende indicaties, hiermee zullen ook de kosten specifiek gemaakt voor NTRK-diagnostiek teruglopen. Welk deel van de kosten van een uitgebreide moleculaire test moet worden toegerekend aan NTRK is nog een open vraag, omdat de kosten van moleculaire diagnostiek voor de detectie van NTRK-genfusie niet alléén toe te schrijven zijn aan de diagnostiek ten behoeve van de patiëntselectie voor de behandeling met NTRK-remmers.

Zoals boven beschreven is tijdens de voorbereidingen (screening) geconcludeerd dat een standpunt over IHC als screeningstest in de NTRK-diagnostiek niet aan de orde is. IHC in het kader van NTRK-diagnostiek is nog geen verzekerde zorg. Daarom gaan wij in deze kostenverkenning uit van een basisscenario waarin deze test niet is meegenomen.

Bijlage 4 beschrijft de 'Verkenning kostenconsequenties van moleculaire diagnostiek ten behoeve van NTRK-genfusie bepaling'.

### **Vervolgstappen**

De voortgang van het zorgpad NTRK-diagnostiek van de cieKNT/NVMO zal gemonitord worden. In het bijzonder de voortgang van het zorgpad. Het Zorginstituut ziet uit naar een spoedige totstandkoming van het zorgpad, waarin ook duidelijk wordt op welk moment en waar de NGS of WGS zal plaatsvinden. Dit zal de kwaliteit van deze specialistische diagnostiek ten goede komen omdat uniformiteit in diagnostiek plaatsvindt en expertise met NTRK-diagnostiek opgebouwd wordt. Het aantal precisie-behandelingen met een tumor-agnostische indicatie neemt snel toe. Daarom is het Zorginstituut van mening dat het zorgpad ook van grote waarde zal zijn voor andere (toekomstige) tumor-agnostische indicaties. Het Zorginstituut monitort het proces vanaf eind 2025.

Dit standpunt heeft als ingangsdatum 24 juni 2025

Bijlagen:

- Bijlage 1 Memo cieKNT
- Bijlage 2 Standpunt WGS voor de behandeling van patiënten met solide tumoren met een NTRK-genfusie met de tumor-agnostische geneesmiddelen entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®)
- Bijlage 3 Notitie screening accuratesse immunohistochemie bij NTRK-diagnostiek
- Bijlage 4 Verkenning kostenbeslag van moleculaire diagnostiek ten behoeve van bepaling NTRK-genfusies

# Colofon

Volnummer 2025013583  
Contactpersoon J. Jacobs  
+31681026766

Afdeling Zorg  
Team Advies Pakket en Kwaliteit

Uitgebracht aan

## **Bijlage 1: Memo van cieKNT 13 november 2023: Memo aangaande NTRK diagnostiek namens tripartiet overleg**

Memo aangaande NTRK-diagnostiek namens tripartiet overleg  
13 november 2023

Middels dit schrijven willen wij onze zorgen met betrekking tot het proces, de inhoud en de consequenties waarmee de NTRK-remmers larotrectinib en entrectinib tot het verzekerde pakket zijn toegelaten, met u delen. Vanuit het tripartiet overleg, dat is voortgekomen uit DP1 van het ZIN traject moleculaire diagnostiek, zouden wij graag een voorstel willen doen om de route voor testen op NTRK-fusiegenen te stroomlijnen.

### **Probleemstelling**

In het ZIN rapport 'Budgetimpactanalyse van entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®) voor de indicatie NTRK-positieve tumoren' gedateerd 6 juli 2023 staat beschreven dat op basis van de huidige toelating jaarlijks 25.000 volwassen patiënten getest zullen worden om bij 100 – 200 volwassen patiënten een NTRK-fusiegen te detecteren. (1) Dat leidt tot een number needed to test (NNT) van 125-250 om 1 patiënt met een NTRK-fusiegen op te sporen. Dat leidt tot een number needed to test (NNT) van 125-250 om 1 patiënt met een NTRK-fusiegen op te sporen. De financiële impact op het zorgbudget is enorm en verdringt daarmee mogelijk andere zorg, dit vormt voor zorgverleners een drempel om het testen op een NTRK-fusiegen aan te vragen. Doordat deze middelen zonder voorbehoud tot het basispakket toegelaten zijn, wordt het aan het veld (beroepsgroepen, zorgverzekeraars en patiëntenverenigingen) overgelaten bij welke patiënten met een bepaald tumortype wel of niet getest wordt. Dit betekent dat er in theorie ook getest kan worden bij indicaties waar prevalentie van NTRK-fusiegenen zeer laag is. Voor sommige tumortypes is de prevalentie van NTRK-fusiegenen <1%. Op dit moment wordt er daarom nog bijna niet op NTRK-fusiegenen getest. Er is vervolgens ook geen monitoring op gebruik en effectiviteit van deze middelen bij deze patiënten.

Dit schrijven heeft betrekking op alle solide tumoren, met uitzondering van kindertumoren en het niet-kleincellig longcarcinoom, omdat bij patiënten met deze tumoren reeds bij diagnose brede moleculaire diagnostiek, inclusief NTRK-fusiegen analyse, wordt verricht in de praktijk.

### **Oplossingsrichting: NTRK-diagnostiek in NL**

#### Dataregistratie is een voorwaarde

Voorwaardelijk ten aanzien van het testen van NTRK-genfusies en de behandeling met NTRK-remmers is dataregistratie: om meer inzicht te krijgen in het testgedrag/test strategieën, incidentie per tumorsoort in de Nederlandse populatie en het effect van de behandeling op overleving en secundaire klinische uitkomstmaten.

In een landelijke database, bijvoorbeeld PALGA, dient het aantal aanvragen, de indicaties en de opbrengst in termen van aangetoonde genfusies op uniforme wijze geregistreerd te worden waarbij de database doorzoekbaar moet zijn.

Het voorstel is dat na een vooraf vastgestelde periode (bijvoorbeeld 1 jaar) een zorgevaluatie plaatsvindt van de NTRK-diagnostiek in de praktijk. Daarmee wordt meer inzichtelijk hoeveel patiënten daadwerkelijk getest worden en welke kosten (en baten) dit met zich meebrengt.

#### Route voor testen en indicatiestelling van behandeling

Met betrekking tot de route voor testen en indicatiestelling voor behandeling hebben we onderscheid aangebracht tussen tumoren met een incidentie van  $\geq 1\%$ : en  $< 1\%$ .

Memo aangaande NTRK-diagnostiek namens tripartiet overleg  
13 november 2023

Tumoren met incidentie > 1%:

1. Behandelaar stelt de indicatie voor NTRK-diagnostiek (mede aan de hand van de lijsten MKNT) en vraagt deze aan in het betreffende ziekenhuis.

Bij het stellen van de indicatie worden de volgende criteria aangehouden (overeenkomend met de Wales Criteria (2) en in dit geval aangaande volwassen patiënten met een leeftijd >18 jaar):

- Histologisch bewezen diagnose van solide tumor
  - WHO Performance status van 0-2
  - Lokaal gevorderde OF gemetastaseerde ziekte OF wanneer (uitgebreide) chirurgische resectie naar verwachting ernstige morbiditeit met zich meebrengt
  - Patiënt heeft geen toereikende standaard systemische behandelopties meer
  - Patiënt wenst behandeling
2. Behandelaar meldt, bij aangetoonde NTRK-genfusie, patiënt aan voor één van de acht bestaande moleculaire tumor boards (UMC's en AvL) om de uitslag te bespreken en registreren.
  3. De indicatie voor de behandeling met NTRKremmers wordt tijdens de bespreking in de moleculaire tumor board officieel gesteld met gebruik van de inclusiecriteria van DAP waarbij wordt uitgegaan dat de uitvoering van de behandeling plaats zal vinden binnen DAP.

NB waar de test en de behandeling plaatsvindt hangt af van de lokale afspraken tussen de laboratoria en de inkoopafspraken van de individuele zorgverzekeraars/ervaring van de behandeling met NTRKremmers en dient in goed overleg binnen het lokale netwerk te worden afgestemd.

Tumoren met incidentie < 1%:

1. Behandelaar verwijst patiënt naar het betreffende academische ziekenhuis/NKI voor beoordeling van verdere behandelopties, al dan niet in (fase 1) studieverband, alshij/zij voldoet aan de volgende criteria:
  - Histologisch bewezen diagnose van solide tumor
  - WHO Performance status van 0-1
  - Lokaal gevorderde OF gemetastaseerde ziekte
  - Patiënt heeft geen toereikende standaard systemische behandelopties meer
  - Patiënt wenst behandeling
2. In het academische ziekenhuis/NKI wordt bij voldoende conditie/geschiktheid altijd brede diagnostiek ingezet bestaande uit een RNA NGS + 500-gene panel/ WES of WGS

Memo aangaande NTRK-diagnostiek namens tripartiet overleg  
13 november 2023

3. De behandelmogelijkheden naar aanleiding van de uitslagen worden besproken in de moleculaire tumor board.

Wanneer de indicatie gesteld wordt voor behandeling met een NTRK-remmer uitgaande van de inclusiecriteria van DAP wordt uitgegaan dat de uitvoering van de behandeling plaats zal vinden binnen DAP.

Naar verwachting gaat het jaarlijks om een klein aantal patiënten, geschat niet meer dan 700. Gezien het verwachte kleine volume zal, in ieder geval gedurende een eerste periode, de brede diagnostiek naar o.a. NTRK-genfusies gecentraliseerd plaatsvinden in de academische ziekenhuizen en het NKI. Reden hiervoor is de mogelijkheid tot goede/uniforme registratie van het aantal aanvragen en de opbrengst, ten behoeve van de hierboven genoemde zorgevaluatie.

#### Referenties

1. Zorginstituut Nederland. Budgetimpactanalyse van entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®) voor de indicatie NTRK-positieve tumoren. Juli 2023
2. S. Cox, S. Evans. NTRK Gene Fusion Testing Clinical Guidance.  
<https://executive.nhs.wales/networks/wales-cancer-network/wcn-documents/genomics/ntrk-gene-fusion-testing-clinical-guidance-document-aug-2023>



## Bijlage 2. Standpunt whole genome sequencing in de diagnostiek van NTRK-genfusies bij patiënten met solide tumoren.

definitief | 01 mei 2025

# Standpunt Whole Genome Sequencing voor de behandeling van patiënten met solide tumoren met een NTRK-genfusie met de tumor-agnostische geneesmiddelen entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®)

## **Inleiding**

Bij onduidelijkheid over de effectiviteit van een interventie-indicatiecombinatie of een vraag om verduidelijking hiervan start het Zorginstituut gewoonlijk met een screening. Dit houdt in dat de vraag wordt verhelderd, de literatuur en richtlijnen worden gescreend en de grootte van het indicatiegebied wordt nagaan. Daarnaast wordt een inschatting gemaakt van het totale kostenbeslag van de interventie. Op basis van deze screening wordt de passende vervolgstap bepaald. Als op basis van de verzamelde informatie duidelijk is dat de zorg wel of juist niet voldoet aan de wettelijke criteria (stand wetenschap en praktijk dan wel plegen te bieden-criterium) en er geen andere risico's gezien worden, bijvoorbeeld op het gebied van indicatie uitbreiding of ongunstige kosteneffectiviteit, dan kan een minder intensief duidingsproces volstaan.

In dit geval is na een deliberatief proces waarin verschillende bevindingen zijn afgewogen, geconcludeerd dat de conclusie over de stand van de wetenschap en praktijk na een minder intensief duidingsproces standhoudt. De uitkomst hiervan is een conclusie over de stand van de wetenschap en praktijk en het product wordt aangemerkt als een standpunt.

## **Aanleiding**

Per 1 september 2023 heeft de voormalig Minister van VWS de tumor-agnostische geneesmiddelen entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®) voor de behandeling van volwassenen en kinderen met solide tumoren met een NTRK-genfusie, vanuit de Voorwaardelijke Toelating (VT-regeling) definitief opgenomen in het basispakket.<sup>1</sup> De NTRK-remmers entrectinib en larotrectinib zijn geïndiceerd wanneer patiënten geen reguliere behandelopties meer hebben.<sup>2</sup> Om voor een behandeling met deze geneesmiddelen in aanmerking te kunnen komen, moet met een diagnostische test op tumormateriaal zijn aangetoond dat een tumor een NTRK-genfusie vertoont.

## *NTRK-genfusie detectie*

Er zijn verschillende technieken beschikbaar om NTRK-genfusies te detecteren, waaronder immunohistochemie (IHC), fluorescentie in-situ hybridisatie (FISH), reverse transcriptase polymerasekettingreactie (RT-PCR) en RNA gebaseerde next-generation sequencing (NGS). In Nederland wordt, net als in de internationale literatuur, deze RNA-gebaseerde test als standaard gezien voor de detectie van fusiegenen<sup>3,4</sup>. Brede/uitgebreide RNA-gebaseerde paneltests (o.a. Archer, TST170) worden in Nederland al standaard toegepast in de detectie van diverse fusiegenen. Met brede/uitgebreide panels worden 'gericht' meerdere moleculaire targets tegelijkertijd (geclusterd) en parallel geanalyseerd, d.w.z. ook fusiegenen anders dan de NTRK fusiegenen, zoals bijvoorbeeld ALK of RET fusiegenen. Dit type test wordt door experts als gouden standaard beschouwd voor het aantonen van fusiegenen.

Ook met Whole Genome Sequencing (WGS) kan een aanwezige NTRK-genfusie gedetecteerd worden. Deze WGS test wordt nog niet routinematig ingezet in de dagelijkse patiëntenzorg omdat deze nog niet vergoed wordt. In het algemeen worden brede tests (paneltests en WGS)

---

<sup>1</sup> De vergoeding geldt vanaf 1 september 2023 voor de behandeling van volwassen en kinderen met solide tumoren (kanker) met NTRK-genfusie. [Staatscourant 2023, 24742 | Overheid.nl > Officiële bekendmakingen \(officielebekendmakingen.nl\)](#)

<sup>2</sup> Zie advies van Zorginstituut Nederland: [Pakketadvies entrectinib en larotrectinib \(Rozlytrek® en Vitrakvi®\) voor de behandeling van volwassen en kinderen met solide tumoren \(kanker\) met NTRK-genfusie | Advies | Zorginstituut Nederland](#)

<sup>3</sup> Consensus Rapport Diagnostiek en Behandeling van NTRK-Genfusie Gerelateerde Solide Tumoren 24.04.2020.docx (nfk.nl)

<sup>4</sup> Solomon JP, Hechtman JF. Detection of NTRK Fusions: Merits and Limitations of Current Diagnostic Platforms. *Cancer Res.* 2019 Jul 1;79(13):3163-3168

door het veld beschouwd als toekomstbestendige tests. De verwachting is dat meer agnostische middelen en andere complexe moleculaire targets beschikbaar gaan komen. Met een brede test kunnen nieuwe targets relatief tijds- en arbeidsefficiënt gedetecteerd worden in vergelijking met single gene tests. In het Nederlandse Consensus Rapport over Diagnostiek en Behandeling van NTRK-Genfusie Gerelateerde Solide Tumoren wordt WGS genoemd als alternatief voor RNA-NGS.<sup>7</sup>

### **Prevalentie van NTRK-genfusie en number needed-to-test**

NTRK-remmers zijn geïndiceerd voor patiënten met solide tumoren met een aangetoonde NTRK-genfusie die geen toereikende reguliere behandelopties meer hebben. Dit betekent dat bij alle patiënten waarvoor geen standaard systemische kankerbehandeling beschikbaar is, ongeacht de histologie van de tumor en ongeacht de plaats in het lichaam, diagnostiek verricht moet worden om de aanwezigheid van NTRK-genfusies te bepalen. Dit betreft potentieel ca. 25.000 patiënten per jaar. Verder speelt mee dat in de meerderheid van de solide tumoren een NTRK-genfusie zeldzaam is (prevalentie <1%). Dit betreft veelal de hoog-volume tumoren, i.e. veel voorkomende tumoren zoals bijvoorbeeld prostaatkanker, darmkanker of longkanker. Maar het gaat ook om zeldzame tumoren waarbij het NTRK-fusie meer frequent voorkomt (prevalentie >1%). Om de patiënten met een dergelijke zeldzame NTRK-genfusie te vinden moeten veel patiënten getest worden om jaarlijks bij ongeveer 100-200 patiënten een NTRK-genfusie te detecteren. De number needed-to-test is daarmee hoog.

### **Interventie, plaatsbepaling en claim**

#### *Interventie*

Bij 'whole genome sequencing' (WGS) wordt niet alleen naar beperkt aantal genen gekeken, maar naar het gehele genoom. Daarmee komt alle mogelijke informatie over het moleculaire tumorprofiel direct beschikbaar. De héle tumor-DNA onderzoeken leidt tot aanknopingspunten voor behandeling op maat, waardoor patiënten die geen standaard behandelopties meer hebben soms nog in aanmerking komen behandeling binnen specifieke klinische studies. Ook is het mogelijk om met WGS extra biomarkers te vinden die een voorspellende waarde hebben, om te bepalen of een patiënt zal reageren op een bepaald medicijn. Met WGS de patiënt maar één keer tumorweefsel af te staan en wordt het hele tumor-DNA in één keer in kaart gebracht. Dit scheelt belastende extra afnames van biopten voor de patiënt die mogelijk nodig zijn voor opeenvolgende analyses en een opeenstapeling van testen.

#### *Plaatsbepaling*

De NTRK-remmers zijn geïndiceerd wanneer patiënten geen toereikende behandelopties meer hebben (uitbehandelde setting). Dit betekent dat deze diagnostiek is aangewezen bij alle patiënten in 'uitbehandelde' setting, mits zij in goede conditie zijn.

#### *Claim*

De geneesmiddelen (NTRK-remmers, entrectinib en larotrectinib) waarvoor NTRK-diagnostiek wordt ingezet voldoen aan SWP. WGS is een technische variant van de RNA-gebaseerde paneltest voor het detecteren van een NTRK-genfusie. WGS is even accuraat in het detecteren van NTRK-genfusies als RNA-gebaseerde paneltest.

### **Richtlijnen, standpunten en protocollen**

In diverse (inter)nationale consensus- en richtlijn documenten worden op basis van wetenschappelijke literatuur en pragmatische redenen diverse testalgoritmen genoemd.<sup>5,6,7</sup> Daarbij wordt rekening gehouden met het feit dat de prevalentie van het te detecteren NTRK-

5 ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research - Annals of Oncology

6 Garrido P, Hladun R, de Álava E, et al. Multidisciplinary consensus on optimising the detection of NTRK gene alterations in tumours. Clin Transl Oncol. 2021 Aug;23(8):1529-1541. doi: 10.1007/s12094-021-02558-0.

7 Consensus Rapport Diagnostiek en Behandeling van NTRK-Genfusie Gerelateerde Solide Tumoren 24.04.2020.docx (nfk.nl)

genfusie verschilt per tumorsoort. In het algemeen wordt een onderscheid wordt gemaakt tussen patiënten met tumoren waarbij op basis van de tumorhistologie een NTRK-genfusie 'frequent' voorkomt (hoog prevalent is:  $\geq 1\%$ ) en tumoren waarbij een NTRK-genfusie 'laag frequent' voorkomt (laag prevalent is:  $< 1\%$ ).

De positief- en negatief-voorspellende waarde van een test worden bepaald door de prevalentie van het te detecteren fusiegen. De prevalentie verschilt sterk per tumorsoort en is daarom medebepalend in de keuze en/of volgorde van testen. Zowel in de ESMO richtlijn als in de Nederlandse consensus wordt aangegeven dat de keuze van de test-strategie op pragmatische redenen bepaald wordt.

#### *ESMO aanbevelingen*

De European Society for Medical Oncology (2019) geeft de volgende aanbeveling over NTRK-genfusie detectie bij solide tumoren: "In tumours where NTRK fusions are highly recurrent, FISH, RT-PCR or RNA-based sequencing panels can be used as confirmatory techniques, whereas in the scenario of testing an unselected population where NTRK1/2/3 fusions are uncommon, either front-line sequencing (preferentially RNA-sequencing) or screening by immunohistochemistry followed by sequencing of positive cases should be pursued."

#### *Nederlandse consensusdocument*

In Nederland is in 2020 een consensusdocument opgesteld waarin het beleid met betrekking tot de diagnose en behandeling van NTRK-genfusie gerelateerde solide tumoren is beschreven.<sup>8</sup> In dit consensusdocument is om pragmatische redenen een testalgoritme beschreven waarbij rekening is gehouden met tumoren waarbij op basis van de tumorhistologie de NTRK-genfusie frequent voorkomt, i.e. hoog prevalent aanwezig is, en tumoren waarbij NTRK-genfusie op basis van de tumorhistologie laag prevalent is. De werkgroep wijst de volgende tests aan voor NTRK-diagnostiek in Nederland:

1. RNA-gebaseerde paneltest, i.e. RNA-NGS, wordt beschouwd als standaard test
2. WGS, als alternatief voor RNA-NGS
3. Immunohistochemie (IHC), als pre-test (ter screening/triage).

Dit leidt tot de volgende aanbevelingen in het consensusdocument:

- Bij tumoren waarbij NTRK-genfusie hoog prevalent is, wordt geadviseerd om direct een brede RNA-gebaseerde paneltest of WGS uit te voeren (zonder eerst een screenende IHC-test te doen). Hier wordt voor gekozen, omdat dit tumoren betreft die relatief zeldzaam zijn. Door het beperkt aantal patiënten en de grote kans dat de fusiegen aanwezig is, wordt onnodig dubbel testen voorkomen, door direct een RNA-gebaseerde paneltest te doen.
- Bij tumoren waarbij NTRK-genfusie laag prevalent is wordt geadviseerd om in principe eerst een immunohistochemie (IHC) test uit te voeren als screenende test. Daarna dient een positieve test gevolgd te worden door een RNA-gebaseerde paneltest of een WGS die de aanwezigheid van een fusieproduct bevestigt. Dit heeft er mee te maken dat tumoren waarbij de NTRK-genfusie laag prevalent is, relatief vaak voorkomen, waardoor veel patiënten getest dienen te worden. Vanuit het kostenaspect bij de hoge number-needed-to-test, wordt daarom bij deze indicatie de screenende IHC-test geadviseerd door de werkgroep.<sup>2</sup>

#### *Passend onderzoeksprofiel*

---

<sup>8</sup> [Microsoft Word - Consensus Rapport Diagnostiek en Behandeling van NTRK-Genfusie Gerelateerde Solide Tumoren 24.04.2020.docx \(nfk.nl\)](#)

Randomised controlled trials (RCT's) van test-plus-behandelstrategieën leveren het meest rechtstreekse en potentieel beste bewijs voor het klinisch nut van tests. In sommige gevallen kan ook gekeken worden naar diagnostische accuratesse studies. Dat kan het geval zijn wanneer de te beoordelen test een technische variant van de gebruikelijke test. Als de accuratesse vergelijkbaar is, is een RCT niet noodzakelijk voor het aannemelijk maken van SWP. Immers, de verdere behandelstrategie is onveranderd en de effectiviteit daarvan is al eerder aangetoond. Verdere fulldress beoordeling van de technische variant wat betreft het klinisch nut van de test-plus- behandeling (i.e. 'de stand van de wetenschap en praktijk') is niet aan de orde. De centrale vraag hierover kan verkort – maar uiteraard wel met onderbouwing van de conclusie – worden afgedaan middels een 'quick scan'.

#### Literatuursearch

We hebben eerst bekeken of 1) WGS als een technische variant van RNA-NGS beschouwd kan worden in het detecteren van fusiegenen. De vervolgvraag is dan 2) indien sprake is van een technische variant, kan dan (direct al) worden geconcludeerd dat de variant ook tot het verzekerde pakket behoort of is een volledige beoordeling van klinisch nut nodig? Hiervoor hebben we gekeken naar de accuratesse van WGS t.o.v. RNA-NGS aan de hand van een quick scan. Indien niet geconcludeerd kan worden dat er sprake is van een technische variant of indien WGS onvoldoende concordant is met RNA-NGS dan volgt een fulldress beoordeling aan de hand van een systematische literatuur search.

- 1) We hebben voor WGS en RNA-NGS de overeenkomsten en verschillen in kaart gebracht (bijlage: tabel 1). We concluderen dat WGS een technische variant is van RNA-NGS in het detecteren van fusiegenen. Zowel met WGS als met RNA-NGS worden de relevante DNA-breuken én (in frame) RNA-afwijkingen gedetecteerd die wijzen op eiwit transcriptie. Er zijn geen redenen om aan te nemen dat dit niet voor de bekende NTRK-genfusies geldt.
- 2) Daarnaast hebben we aan de hand van een quick scan van de literatuur gekeken naar de accuratesse van WGS t.o.v. RNA-NGS. We concluderen dat WGS minstens even accuraat (concordant) is als de RNA-NGS in het detecteren van de NTRK-genfusies. Verdere beoordeling van technische variant wat betreft het klinisch nut van de test-plus-behandeling (i.e. 'de stand van de wetenschap en praktijk') is niet aan de orde. De centrale vraag hierover kan verkort – maar uiteraard wel met onderbouwing van de conclusie – worden afgedaan. Hieronder volgen de resultaten van de quick scan.

#### PICO

De literatuursearch (uitgevoerd november 2023 en een update in januari 2025) is gebaseerd op onderstaande PICO. We hebben gezocht naar zowel direct vergelijkende studies als naar accuratesse-studies (concordantie) waarin WGS wordt vergeleken met RNA-NGS om deze fusiegenen te detecteren.

Tabel 1 PICO

P	Volwassenen (entrectinib/larotrectinib: van 12 jaar en ouder) met lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren die mogelijk een neurotrofe tyrosinereceptorkinase (NTRK)-genfusie vertonen, en die hebben gefaald op de standaardbehandeling(en) of waarbij geen standaardbehandeling bestaat of geïndiceerd is
I	WGS
C	RNA-NGS
O	Accuratesse

NB In de registratiestudies is er geen standaard referentietest toegepast: deze kon wisselen afhankelijk van de lokale afspraken.<sup>9,10</sup> Echter, momenteel is in Nederland bij tumoren waar de NTRK-genfusie aanwezig is, de RNA-NGS (oa. Archer) de standaard. Daarom beperken we ons tot de vergelijking van RNA-NGS als referentie test (de C) vs. WGS (de index-test).

### *Quick scan accuratesse studies*

De search leverde 1335 abstracts op. Hiervan zijn 16 studies volledig bekeken en 1 studie voldeed aan de PICO. Dit was de studie van Roepman et al<sup>11</sup>. Daarnaast is er een studie aangedragen door de experts. Dit is de studie van Samsom et al<sup>12</sup>. Er werden geen direct vergelijkende studies gevonden. Er zijn ook geen concordantiestudies gevonden die specifiek onderzoek doen naar de diagnostiek van NTRK-genfusies. De specifieke NTRK-genfusies werden tijdens deze studies nog niet als klinisch relevante biomarkers beschouwd omdat Larotrectinib en Entrectinib toen nog niet in het basispakket zaten. Wel is in deze twee studies de concordantie van WGS versus standard of care tests onderzocht, waarbij naar meerdere biomarkers gekeken wordt, waaronder fusiegenen.

### **Resultaten accuratesse van WGS**

In de studie van Roepman et al. 2021 is retrospectief gekeken is naar de accuratesse van WGS en de gebruikelijke DNA testen in de analyse van bekende DNA abberaties. Het doel van deze Nederlandse studie is een technische validatie van WGS op archiefmateriaal verkregen uit de standard of care zorgpraktijk. De auteurs concluderen dat de sensitiviteit ('recall of the test') en specificiteit, als ook de concordantie van WGS goed is (>95%) (vergelijkbaar) met standaard DNA testen bij verschillende indicaties. Ook is de concordantie onderzocht tussen een RNA-NGS gebaseerde panel en de WGS naar de detectie van de aanwezigheid van fusiegenen. Hier werd een concordantie gevonden van 91,3% (21/23) op basis van 23 samples.

In de klinische validatiestudie van Samsom et al. 2022 (WIDE studie) is WGS onafhankelijk uitgevoerd of parallel met de standard of care test (SOC-test) op routine basis verkregen tumor samples van 1200 opeenvolgende patiënten met gemetastaseerde kanker. De resultaten van beide testen werden vergeleken en bediscussieerd in een moleculaire tumor board. Van de 1200 patiënten werden 1302 samples verkregen waarvan 1216 tumorweefsel bevatte. WGS was succesvol in 70% (852/1216) van de samples. WGS identificeerde 99.2% en de SOC-test 99.7% van de in totaal 896 biomarkers gevonden in de genomische gebieden die door beide tests gedekt worden. Er is in deze studie voor onderzoeksdoeleinden gezocht naar NTRK-genfusies. Ook is er gekeken naar de concordantie tussen de SOC-test en de WGS als het gaat om andere fusiegenen dan de NTRK-genfusie. De SOC-test vond 41 fusiegenen en de WGS 40. Uit de publicatie wordt echter niet duidelijk of dit om dezelfde fusiegenen gaat.

Deze technisch en klinische validatie studies tonen een goede concordantie tussen WGS en SOC-testen (> 95%) in de detectie van bekende biomarkers ten behoeve van SOC. Daarnaast werd in de technische validatiestudies een concordantie van 91,3% gevonden tussen WGS en RNA-NGS op basis van fusiegenen.

### **Bespreking**

---

<sup>9</sup> Dilon A, Siena S, Ou SI, Patel M, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 2017 Apr;7(4):400-409.

<sup>10</sup> Dilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):731-739

<sup>11</sup> Roepman P, de Bruijn E, van Lieshout S, et al. Clinical Validation of Whole Genome Sequencing for Cancer Diagnostics. *J of Mol Diag.* 2021 23(7).

<sup>12</sup> Samsom, K.G., Schipper, L.J., Roepman, P, et al. (2022), Feasibility of whole-genome sequencing-based tumor diagnostics in routine pathology practice. *J. Pathol.*, 258: 179-188.

In dit geval kan beargumenteerd worden dat WGS – gelet op de benoemde overeenkomsten en verschillen – qua accuratesse te beschouwen is als gelijk/equivalent aan de RNA-NGS waar het een technische variant op is<sup>13</sup>. We concluderen dat het voldoende aannemelijk is dat WGS net zo accuraat is als RNA-NGS om NTRK-genfusies te detecteren. De vervolgbehandeling voldoet aan SWP, dus we concluderen dat het klinisch nut van WGS voldoende aannemelijk is gemaakt.

### **Conclusie stand wetenschap en praktijk**

WGS voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' bij fitte patiënten met een solide tumor met een NTRK-genfusie en waarvoor geen standaard systemische behandelopties meer beschikbaar zijn. Dit geldt voor zowel patiënten met tumoren waarbij op basis van de primaire histologie het NTRK-genfusie hoog-prevalent is (<1%) als voor patiënten met tumoren waarbij op het NTRK-genfusie laag-prevalent is. Het Zorginstituut is van mening dat deze conclusie eveneens van toepassing is op alle zeldzame tumoren, ongeacht de NTRK-genfusie prevalentie. Voor al deze patiënten vormt brede DNA/RNA-NGS analyse of WGS een te verzekeren prestatie.

### **Ingangsdatum**

De ingangsdatum van deze conclusie is [datum]

Handtekening

Voorzitter Raad dan Bestuur  
Zorginstituut Nederland

---

<sup>13</sup> Zorginstituut Nederland (2019). Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk': technische variant.  
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2019/04/29/boordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk-technische-variant>

## Bijlage: Tabel 1

Tabel 1. Overeenkomsten en verschillen tussen RNA-NGS en WGS. Uitgangspunt is dat de vervolgbehandeling voldoet aan stand van de wetenschap en praktijk.

Criteria	RNA-NGS	WGS	Conclusie en toelichting m.b.t. NTRK diagnostiek
<b>KLINISCH</b>			
<i>Type test</i>	Multiplex groot (TSO500, NGS panel in combinatie met een targeted RNA-fusiegen test)	WGS	Geen verschil  Toelichting: Het gaat om variant van een sequencing techniek
<i>Indicatiegebied</i>	Test wordt pantumor (tumoragnostisch) ingezet bij patiënten met gemetastaseerde Kanker bij wie standaard behandelingen uitgeput zijn	Test wordt pantumor (tumoragnostisch) ingezet bij patiënten met gemetastaseerde Kanker bij wie standaard behandelingen uitgeput zijn	Geen verschil
<i>Doel van teststrategie<sup>14</sup></i>	Predictie behandelrespons (immunotherapie en doelgerichte therapie) ten behoeve van patiënten selectie voor Precisie behandeling met NTRK remmers	Predictie behandelrespons (immunotherapie en doelgerichte therapie) ten behoeve van patiënten selectie voor Precisie behandeling met NTRK remmers	Geen verschil  Toelichting: In beide gevallen is het doel patiënten-selectie a.d.v. predictieve markers analyse door sequencing van moleculaire profiel van de tumor
<i>Type behandelstrategie idem</i>	De behandeling is een behandeling met NTRK remmers.	De behandeling is een behandeling met NTRK remmers.	Er is geen verschil  Toelichting:

<sup>14</sup> Bijvoorbeeld: de oorspronkelijke interventie en de variant hebben eenzelfde behandelgoal, namelijk in beide gevallen radicale verwijdering van de tumor of decompressie van de zenuwwortel door verwijdering van de instulping van de tussenwervelschijf.

			NTRK remmers recent in basispakket
<b>TECHNISCH</b>			
<i>Welke biomarkers?</i>	Mutaties, amplificaties, deleties, MSI, HRD genen (o.a. BRCA1/2), fusiegenen, TMB (tumor mutational burden)	Mutaties, amplificaties, deleties, MSI, HRD genen (oa BRCA1/2), fusiegenen, TMB (tumor mutational burden)	Er is geen verschil  toelichting: dezelfde fusiegenen worden geanalyseerd.
<i>Materiaalgebruik</i>	FFPE of vriesmateriaal  Toelichting: FFPE is routinemateriaal in de huidige praktijk, daardoor minder geschikt voor fusiegen analyse (zie ook hieronder)	vriesmateriaal	Er is geen verschil
<i>Input</i>	DNA en RNA  Toelichting: Grote DNA (?) -NGS panels kunnen ook op niveau van RNA sequencen, maar is lastig en al snel minder betrouwbaar en niet goed gevalideerd. Daarom gebruiken we Archer RNA NGS in de routine diagnostiek.	DNA en RNA  Toelichting: WGS kan ook op RNA niveau sequencen. WGS kan fusie-eiwitten ook detecteren op DNA (cDNA detecteren). Daarom heb je voor WGS alleen DNA nodig. De reden dat dit WGS dit kan is omdat we met vries DNA werken. Dit is onbeschadigd (niet in kleine stukjes gebroken door de formaline) en daarom kan je de fusies wel op DNA detecteren.	Er is geen verschil

<i>Aantal of % genome en genen</i>	Gericht < of > 200 genen	% Genome >99% Genen: 25000 (complete genen)	Er is geen verschil als het gaat om het detecteren van dezelfde NTRK-genfusies.
<i>Frequentie van testen en test strategie</i>	1 keer breed RNA testen aanvullend op DNA-NGS	1 keer breed testen	Er is een verschil  toelichting: met DNA-NGS kunnen de meeste bekende targets geanalyseerd worden. In geval van NTRK analyse moet altijd aanvullend een RNA-gebaseerde test plaatsvinden. Met WGS kan 1 malig analyse informatie geven over NTRK fusiegenen.
<i>Belasting voor patiënt</i>	Patiënt hoeft één keer tumorweefsel af te staan	Patiënt hoeft één keer tumorweefsel af te staan	Er is geen verschil
<i>Werkingsmechanisme/ analyse techniek</i>	Zie tabel onder 3 stappen analyse <sup>15</sup>	Zie tabel onder 1 stap analyse	Er is een verschil  Het is per ziekenhuis verschillend welke testen beschikbaar zijn, wat bepalend is voor de route die genomen kan worden en daarmee hoeveel weefsel nodig is om de testen uit te voeren en hoeveel

<sup>15</sup> <http://www.differencebetween.net/technology/difference-between-whole-genome-sequencing-and-next-generation-sequencing>

			<p>moleculaire informatie gewonnen kan worden.</p>
<p><i>Biologische parameters</i><sup>16</sup></p>	<p>Input is 10-50ng DNA</p> <p>De kwaliteit (fragmentatie) van het FFPE DNA is regelmatig 10-20% een probleem</p>	<p>Input is 50ng DNA</p> <p>De kwaliteit (fragmentatie) van het FFPE DNA is soms een probleem (3%) wat je met vriescoupe niet hebt</p>	<p>Er is weinig tot geen verschil tussen WGS en de andere tests.</p> <p>weliswaar zijn er meer tumorcellen nodig bij WGS (5-10% vs 10-15%), maar de kwaliteit is vaker beter (10-20% vs 3%)</p>
<p><i>Doorlooptijd tot uitslag</i></p>	<p>10-14 dagen</p>	<p>10-14 dagen, maar wordt ook al in 6,5 dagen gedaan.</p>	<p>Geen verschil in duur uitslag.</p>

<sup>16</sup> Bijvoorbeeld: het gebruik van dezelfde biologische actieve materialen in contact met dezelfde weefsels.

Wij concluderen dat WGS een technische variant is van RNA-NGS. Hieronder volgt een aanvullende toelichting;

Een test die kan aantonen dat transcriptie van het fusiegen heeft plaatsgevonden wordt gezien als het beste bewijs voor eiwitexpressie van fusiegenen. Alleen in het geval van eiwitexpressie van het fusiegen zal immers sprake zijn van afwijkende celgroei van de tumor. De analyse van RNA-fusietranscripten is daarom dé aanbevolen methode voor het aantonen van eiwitexpressie (transcriptie) van NTRK fusiegenen. Een RNA sequentie techniek, zoals RNA-NGS, wordt dan ook gezien als de standaard diagnostiek voor NTRK fusie analyse. Met RNA sequentietechnieken kan het zogeheten messenger RNA direct gedetecteerd worden welke een zeer sterke aanwijzing is dat dit fusie-eiwit ook daadwerkelijk een rol speelt in het ontstaan van de tumor. Met een RNA-NGS wordt vindt altijd de stap van het omzetten van RNA naar cDNA plaats. In het cDNA is dan de relevante breuk (c.q. translocatie of inversie) te vinden. Daarnaast is deze stap nodig omdat DNA veel stabiel is dan RNA. RNA is namelijk zeer instabiel (wordt snel afgebroken) waardoor je geen analyse meer zou kunnen doen. ,

Zoals eerder beschrijven ontstaan fusie eiwitten vrijwel altijd door breuken in het intronische DNA. Intronen zijn relatief grote regio's tussen de exonen in genen. Indien een DNA techniek gebruikt wordt om fusiegenen te detecteren betekent dit dat alle mogelijke intronische regio's waar een DNA breuk kan optreden (en daardoor dus een fusie-eiwit kan ontstaan) gesequenced moeten worden. Met een gericht DNA-NGS panel (dat een deel van het genoom sequenced) kunnen daardoor relevante DNA breuken mogelijk gemist worden omdat het panel niet de relevante intronen bevat (onvoldoende dekking of coverage). Met WGS wordt het complete genoom gesequenced, en dus ook alle mogelijke intronische regio's die betrokken kunnen zijn bij een DNA breuk dat leidt tot een fusie-eiwit. Met behulp van software pipeline (i.e. software waarmee je het DNA interpreteert) wordt bepaald of er sprake is van een gekende DNA afwijking (lees breuk waarvan bekend is dat dit tot een fusie gen kan leiden) én of deze tot eiwitexpressie kan leiden.

# Colofon

Volgnummer 2025001834

Afdeling Zorg  
Team Advies Pakket en Kwaliteit

Uitgebracht aan

## Bijlage 3

### Notitie screening accuratesse immunohistochemie bij NTRK-diagnostiek

Bij onduidelijkheid of een vraag over een interventie-indicatiecombinatie start het Zorginstituut gewoonlijk met een screening. Een screening heeft als doel om de best volgende stap te bepalen voor het beantwoorden van de vraag. Uit een screening kan het besluit komen om een duidingsproces te starten (met als uitkomst een standpunt). Na een screening kan ook een andere beslissing volgen dan het doen van een duiding. Bijvoorbeeld het doen van aanvullend onderzoek, of het aanpassen of opstellen van een kwaliteitsstandaard. Hieronder volgt de screening van de immunohistochemie (IHC) in het kader van de NTRK-diagnostiek.

#### Aanleiding

In verschillende consensus documenten en richtlijnen wordt een screenende IHC test ter overweging genoemd als pre-test ter screening/triage bij patiënten met een tumor waarbij NTRK laag-prevalent is. Na screening met IHC volgt een brede RNA-gebaseerde test ter bevestiging van de aan of afwezigheid van een NTRK-genfusie. Vanwege het grote aantal hoog-volume tumoren die over het algemeen in <1% een NTRK-genfusie vertoont, is er een hoge number-needed-to-test. Het doel van de triagetest in deze situatie is om de patiënten te selecteren die voor de standard of care (RNA-NGS) test in aanmerking komen. Echter, de werkgroep geeft in het consensusdocument een twijfels over de testeigenschap van de IHC aan omdat het is onduidelijk is of de IHC accuraat genoeg is als screenings-test.

**Vraag:** Wat is de accuratesse van het testbeleid van IHC als screeningstest, waarbij bij een positieve uitslag een bevestigende test (RNA-NGS of WGS) wordt gedaan?

#### Literatuursearch

We hebben gezocht naar systematische reviews waarin de sensitiviteit en specificiteit van tumoren waarbij de NTRK-genfusie laag prevalent is (<1%). We vonden een kosteneffectiviteitsanalyse van Huygens et al. (2023)<sup>1</sup>, waarin een overzicht wordt gegeven van de sensitiviteit en specificiteit van de IHC-test bij tumoren waarbij de NTRK-genfusie aanwezig is (zie onderstaande tabel) ten opzichte van de RNA-NGS.

Tabel 1 overzicht van de sensitiviteit en specificiteit van de IHC-test bij tumoren waarbij NTRK-genfusie <1% prevalent is (Bron: Huygerns et al, 2023)

Tumour type	Sensitiviteit	Specificiteit
Cholangiocarcinoma	100%	100%
Colorectal	88%	100%
Endometrial	84%	100%
Ovarian	84%	100%
Pancreatic	84%	91%
Sarcoma	85%	100%

Bovenstaande tabel laat zien dat de sensitiviteit van de IHC-test bij tumoren waarbij NTRK genfusie < 1% prevalent is, tussen de 84% en 100% ligt. Dit betekent dat bij een positieve uitslag er 84%-100% kans is dat de NTRK-genfusie (dit betreft zowel de NTRK1, NTRK2 of NTRK3 genfusie) aanwezig (terecht positief) is en dus 0-16% kans op een fout negatieve test en dat daarmee onterecht geen bevestigende test wordt uitgevoerd, dat wil zeggen patiënten met NTRK-genfusie wordt gemist. Dit wordt bevestigd door de studie van Hondelink et al. In

<sup>1</sup> Huygens S, Vellekoop H, Versteegh M, et al.; HEcoPerMed Consortium. Cost-Effectiveness Analysis of Treating Patients With NTRK-Positive Cancer With the Histology-Independent Therapy Entrectinib. *Value Health*. 2023 Feb;26(2):193-203. doi: 10.1016/j.jval.2022.08.006. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36229359.

deze studie werd een RNA-NGS analyse (n=1.329) en IHC (n=24) verricht en aanvullend een meta-analyse op basis van literatuur gedaan. In deze studie werd een sensitiviteit van 82% gevonden.

Recent onderzoek laat zien dat de sensitiviteit voor verschillende NTRK-genfusies verschilt. Zo verschilt de sensitiviteit van IHC voor analyse van NTRK1, NTRK 2 en NTRK 3 substantieel: namelijk 88% voor NTRK1, 89% voor NTRK2 en slechts 45% voor NTRK3.<sup>2</sup> De prevalentie van deze drie NTRK-genfusies bij laag prevalentie tumoren is niet bekend.

In de studie van Koopman et al. (2022<sup>3</sup>) werd uit materiaal vanuit de dagelijkse patiëntenzorg NTRK-genfusie analyse verricht bij 7457 tumoren. Dit werd gedaan aan de hand van DNA/RNA panelanalyse (48%), IHC (47%) of gecombineerd (5%). Deze retrospectieve analyse laat zien dat in Nederland de sensitiviteit van de IHC-test 77% (95%BI 56% tot 91%), en de specificiteit 84% (95%BI 78% tot 88%). Deze percentages gelden voor tumoren met zowel een hoge als een lage NTRK-genfusie.

### **Conclusie accuratesse IHC**

Er zijn aanwijzingen dat IHC een lagere sensitiviteit heeft voor NTRK3-fusies in tegenstelling tot de sensitiviteit voor NTRK1- en NTRK2- fusies.<sup>4</sup> Hiermee is de voorspellende waarde van IHC beperkt. Daarbij komt dat uit gegevens van de Nederlandse zorgpraktijk grotere variatie wordt gezien wat betreft de sensitiviteit en de specificiteit van IHC. Hierdoor is er het risico dat enerzijds patiënten met NTRK-genfusie gerelateerde tumoren worden gemist (fout-negatieven). Anderzijds betekent dit dat patiënten bij volgen van een onterechte positieve uitslag, onterecht behandeld worden en blootgesteld worden aan de bijwerkingen van de behandeling. Daarom wordt in de verschillende consensusdocumenten aanbevolen om een RNA-gebaseerde paneltest ter bevestiging te laten volgen op een positieve pre-test met IHC. Dit ondervangt dat patiënten onterecht behandeld worden, maar ondervangt niet dat patiënten onterecht een behandeling onthouden wordt. Door de beperkte voorspellende waarde van IHC die in de routine praktijk kan oplopen, acht het Zorginstituut van essentieel belang dat aanvullend onderzoek gedaan wordt naar het optimaliseren van de testeigenschappen van screenende test (kennislacune). De vervolgstap is dat de kwaliteit van de geleverde zorg middels IHC geoptimaliseerd wordt. Denk hierbij aan kwaliteitsstandaard door de beroepsgroep. Alles overwegende acht het Zorginstituut een duiding (inclusief kostenanalyse) vooralsnog niet opportuun.

---

<sup>2</sup> Solomon, J.P. "Identifying patients with NTRK fusion cancer." *Annals of Oncology* 30 (Supplement 8): viii16-viii22. November 2019.

<sup>3</sup> Koopman B, Kuijpers CCHJ, Groen HJM, Timens W, Schuurings E, Willems SM, van Kempen LC. Detection of NTRK Fusions and TRK Expression and Performance of pan-TRK Immunohistochemistry in Routine Diagnostics: Results from a Nationwide Community-Based Cohort. *Diagnostics* (Basel). 2022 Mar 9;12(3)

<sup>4</sup> Solomon, J.P. "Identifying patients with NTRK fusion cancer." *Annals of Oncology* 30 (Supplement 8): viii16-viii22. November 2019.



# Bijlage 4. Verkenning kostenbeslag van moleculaire diagnostiek ten behoeve van bepaling NTRK-genfusies

11 februari 2024

# Colofon

Volgnummer	2025002119
Contactpersoon	Mevr. dr. Y. Kusumanto
Auteurs	Dhr. dr. M. El Alili Dhr. dr. J.J. Enzing Mevr. dr. Y. Kusumanto
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket OWIZ

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
	<b>Inleiding</b>	<b>4</b>
1.1	Inleiding	4
1.2	Uitgangspunten	4
1.2.1	Moleculaire diagnostiek	4
1.2.2	Immuunhistochemie	4
1.3	Vraag ter beantwoording	5
1.3.1	Basisscenario	5
1.4	Aantal patiënten	6
1.4.1	Aantal fitte patiënten	6
1.5	Testkosten per patiënt	6
1.5.1	Testkosten sequentiële moleculaire diagnostiek	6
1.5.2	Testkosten uitgebreide moleculaire diagnostiek	7
1.6	Aannames	8
1.7	Kostenbeslag	8
1.7.1	Kostenbeslag basisscenario	8
1.7.2	Kostenbeslag aanvullende scenario's	9
1.8	Conclusies	10
1.9	Beperkingen	10

# Inleiding

## 1.1 Inleiding

In deze verkennende bijlage wordt een schatting gemaakt van het kostenbeslag van de inzet van NTRK-diagnostiek ten behoeve van de selectie van patiënten voor behandeling met NTRK-remmers in Nederland.

### Beperking

Deze verkenning is beperkt tot de directe testkosten. Dit betekent dat er niet is gekeken naar eventuele gevolgen voor de op basis van de testresultaten in te zetten behandelingen ("downstream effects"). Dergelijke financiële gevolgen kunnen omvangrijk zijn omdat het selecteren van patiënten voor precisie-middelen (in dit geval NTRK-remmers) één van de belangrijke doelen van moleculair testen is. Deze precisie-middelen betreffen meestal dure geneesmiddelen met een hoog kostenbeslag. Ook geeft deze analyse geen inzicht in de mogelijke gezondheidswinst van de inzet van (NTRK-)diagnostiek.

## 1.2 Uitgangspunten

### 1.2.1 Moleculaire diagnostiek

In de huidige zorgpraktijk vindt moleculaire diagnostiek plaats door middel van 'smalle' tests en/of gerichte paneltests (<200 genen). Deze worden sequentieel ingezet in het kader van 'stepped care'. Onder sequentieel testen wordt verstaan het testen met vervolg testen in klinische subgroepen van patiënten. De subgroepen worden vastgesteld tijdens de stadiëring of tijdens het beloop van de ziekte. Er bestaan verschillende sequentiële teststrategieën, afhankelijk van regionale afspraken tussen de pathologie laboratoria.

Naast sequentieel ingezette smalle diagnostiek vindt er brede moleculaire diagnostiek plaats. Onder brede moleculaire diagnostiek wordt verstaan het protocollair uitgebreid testen (>200 genen) van alle patiënten bij wie systemische behandeling vanwege inoperabel gevorderd of uitgezaaide ziekte is geïndiceerd. De verwachting is dat brede of uitgebreide moleculaire tests (hierna 'uitgebreide tests') steeds meer ingezet worden omdat in de nabije toekomst meerdere doelgerichte therapieën beschikbaar zullen komen. Met uitgebreide tests kunnen meerdere en complexe biomarkers, waaronder die voor NTRK, parallel (tegelijkertijd) geanalyseerd worden.<sup>1</sup>

Een analyse van de testkosten van moleculaire diagnostiek is daarmee complex aangezien moleculaire diagnostiek ingezet wordt voor de detectie van meerdere biomarkers en voor diverse tumor indicaties. Dit betekent dat de kosten van moleculaire diagnostiek voor de detectie van NTRK-genfusie niet alléén toe te schrijven zijn aan de diagnostiek ten behoeve van de patiëntselectie voor de behandeling met NTRK-remmers. In deze schatting kijken we daarom naar alle moleculaire diagnostiek die ingezet wordt bij patiënten vanaf het moment dat vastgesteld wordt dat zij uitgezaaide kanker hebben, en het moment dat er een precisie-middel geïndiceerd is.

### 1.2.2 Immunohistochemie

In het Nederlandse 'Consensus Rapport Diagnostiek en Behandeling van NTRK-Genfusie Gerelateerde Solide Tumoren' worden verschillende teststrategieën beschreven.<sup>2</sup> In dit consensus rapport wordt de immunohistochemie (IHC) test als screenende test ter overweging genoemd. In het geval van een positieve IHC-uitslag wordt deze gevolgd door een RNA (Ribonucleic Acid)-gebaseerde paneltest, die de aanwezigheid van een fusieproduct bevestigt. De bevestigende test is volgens de huidige consensus een RNA-gebaseerde paneltest, met als

<sup>1</sup> Onder uitgebreide tests worden verstaan moleculaire tests die meer dan 200 genen (parallel) kunnen analyseren (deze tests kunnen dus ook <200 genen analyseren). Denk hierbij aan paneltests zoals bijvoorbeeld de ThruSight Oncology 500 (TSO500) of whole-genome sequencing (WGS).

<sup>2</sup> [https://nfk.nl/media/1/Consensus\\_Rapport\\_Diagnostiek\\_en\\_Behandeling\\_van\\_NTRK-Genfusie\\_Gerelateerde\\_Solide\\_Tumoren\\_14022020.pdf](https://nfk.nl/media/1/Consensus_Rapport_Diagnostiek_en_Behandeling_van_NTRK-Genfusie_Gerelateerde_Solide_Tumoren_14022020.pdf)

alternatief whole-genome sequencing (WGS). De werkgroep verwacht dat per jaar circa 1.000 positieve IHC testen voor NTRK-genfusies zullen worden gevonden en bevestigd dienen te worden. Deze consensus teststrategie is gebaseerd op wetenschappelijke en pragmatische redenen waarbij rekening wordt gehouden met een hoge number-needed-to-test. Bij tumoren waarbij op basis van de primaire histologie een NTRK-genfusie verwacht wordt (hierna hoogprevalente populatie, i.e. >1%) dient volgens het consensusdocument 'direct' een uitgebreide moleculaire test toegepast te worden en kan de IHC stap overgeslagen worden. Dit is het geval bij bepaalde zeldzame tumoren. Ook bij tumoren waar al een uitgebreide moleculaire test standaard wordt toegepast kan de screening met IHC worden overgeslagen. Respectievelijk geldt dit voor kindertumoren en het niet-kleincellig longcarcinoom (hierna NSCLC). De teststrategie waar IHC gevolgd wordt door een bevestigende moleculaire test is van toepassing op de tumoren met een lage prevalentie NTRK-genfusie (<1%). Het Zorginstituut heeft gekeken naar de beschikbare literatuur over IHC (zie bijlage 4). Vanwege de onzekerheden over de IHC test gaan wij in deze verkenning uit van een scenario waarin deze test niet opportuun is.

## 1.3 Vraag ter beantwoording

Wat zijn de testkosten van moleculaire diagnostiek, ingezet bij patiënten met uitgezaaide kanker in Nederland, wanneer, in aanvulling op de huidige standard of care (SOC) moleculaire diagnostiek, ook diagnostiek ten behoeve van bepaling van NTRK-genfusies wordt ingezet?

### 1.3.1 Basisscenario

In de Nederlandse praktijk worden uitgebreide moleculaire tests al toegepast voor bepaalde indicaties. De verwachting is dat deze ontwikkeling doorzet aangezien in de nabije toekomst meerdere doelgerichte therapieën beschikbaar zullen komen met ook meer (complexe) biomarkers. Single gene/smalle tests blijven tegelijkertijd relevant in verband met de mogelijke 'failures' bij uitgebreide tests.

Het kostenbeslag wordt berekend voor een situatie waarin bij de helft van de patiënten het single gene/sequentiële moleculaire diagnostiek voor SOC biomarkers wordt ingezet, gevolgd door NTRK diagnostiek via een uitgebreide moleculaire test op het moment dat standaardbehandelingen niet meer toereikend zijn en men nog fit is. Bij de andere helft van de patiënten wordt geen sequentiële moleculaire diagnostiek ingezet, maar direct een uitgebreide test die mede geschikt is voor NTRK-diagnose. Hieronder vallen de kindertumoren en de circa 9.000 mensen met de diagnose uitgezaaid niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC; vanwege multipale oncogene drivers waaronder ook fusiegenen). De verhouding van 50%/50% is een ruwe inschatting. Mogelijk is het aandeel van de patiënten waarvoor sequentiële diagnostiek wordt ingezet momenteel groter. We nemen echter aan dat dit aandeel de komende jaren zal dalen.

Welke sequentiële teststrategie wordt ingezet voor de SOC biomarkers is afhankelijk van de te bepalen biomarkers (c.q. de complexiteit daarvan), en lokale/regionale afspraken tussen de verschillende afdelingen pathologie. Hiermee bestaat er een keur aan testmethoden en/of strategieën en daarmee ook kosten. Daarom wordt het kostenbeslag uitgewerkt voor twee schattingen:

- **laag**: hierbij wordt gebruik gemaakt van een lage schatting van de kosten voor sequentiële moleculaire diagnostiek ten behoeve van SOC biomarkers;
- **hoog**: hierbij wordt gebruik gemaakt van een hoge schatting van de kosten voor sequentiële moleculaire diagnostiek ten behoeve van SOC biomarkers.

Naast het basisscenario (50%/50%) presenteren we ook de kostenbeslagen van twee hypothetische situaties waarin van de patiënten respectievelijk 100% sequentieel getest en 100% uitgebreid getest wordt.

## 1.4 Aantal patiënten

Voor de berekening van het kostenbeslag wordt gekeken naar het aantal mensen dat bij diagnose een niet-resectabele lokaal vergevorderde ziekte of gemetastaseerde ziekte hebben, en naar patiënten die bij diagnose géén uitzaaiingen hadden maar bij wie de ziekte voortschrijdt naar uitgezaaide ziekte. Daarbinnen wordt gekeken naar het deel fitte patiënten. Jaarlijks horen 21.000 mensen in Nederland dat zij kanker hebben met uitzaaiingen bij diagnose. Nog eens 15.000 tot 19.000 patiënten ontwikkelen uitzaaiingen ná diagnose.<sup>3</sup> Het totaal aantal patiënten met uitzaaiingen komt hiermee op ongeveer 38.000 per jaar. Vroeg of laat zullen standaardbehandelingen niet meer toereikend zijn en NTRK-remmers overwogen kunnen worden met daarbij behorende diagnostiek.

### 1.4.1 Aantal fitte patiënten

Het deel patiënten dat fit is voor (systemische) behandeling is afhankelijk van het tumortype. De schatting is dat bij constatering van uitgezaaide ziekte circa 75% van 38.000 patiënten fit is (n=28.500). De aanname is dat mensen met uitgezaaide ziekte gemiddeld drie of vier lijnen systemische behandeling krijgen. Dit betekent dat na gemiddeld vier lijnen van systemische behandeling circa n=9.018 voor NTRK-diagnostiek in aanmerking komen (75% van totaal is fit genoeg voor eerstelijns behandeling, de aanname op basis expert opinie is dat vervolgens na iedere lijn van behandeling 25% van de patiënten uitvalt).

Klinische experts geven aan dat in de praktijk het aantal patiënten waarbij eerdere standaard behandelingen niet meer toereikend zijn, veel lager is. Een mogelijke verklaring is dat de uitval in de 'uitbehandelde setting' hoger is. Deze kostenverkenning geeft hiermee waarschijnlijk een overschatting van de kosten gemoeid met NTRK-diagnostiek.

## 1.5 Testkosten per patiënt

De testkosten zijn gecorrigeerd voor inflatie naar het jaar 2023. Voor het bepalen van de testkosten is gebruik gemaakt van literatuur en expert-opinion. Experts waren gemandateerd vanuit de Nederlandse Vereniging voor Pathologie. Het waren pathologen en klinisch moleculaire biologen in de pathologie die ook betrokken waren in het parallel lopende uitvoeringstraject Moleculaire Diagnostiek.<sup>4</sup>

### 1.5.1 Testkosten sequentiële moleculaire diagnostiek

Onder smalle moleculaire diagnostiek worden verschillende teststrategieën verstaan die in de huidige praktijk toegepast worden, te weten single gene testen, sequentieel testen of beperkt parallel testen. Deze teststrategieën worden hierna sequentiële teststrategieën genoemd. De te analyseren SOC biomarkers verschillen tussen de verschillende tumortypen, en hiermee ook de kosten. Samengevat is gekeken naar SOC biomarkers: MLH-1, MSH-2, PMS-2, MSH-6, KRAS, NRAS, BRAF, ER/PR, HER2Neu en BRCA-status. De aanvraag voor de detectie van SOC biomarkers wordt bepaald door de indicatie, c.q. ziektestadium en lijn van behandeling. De testmethoden kunnen bestaan uit immuunhistochemie<sup>5</sup>, PCR, (F)ISH, en NGS paneltests. Welke teststrategie wordt ingezet is afhankelijk van de te bepalen biomarker (c.q. de complexiteit daarvan), en lokale/regionale afspraken tussen de verschillende laboratoria en afdelingen pathologie. Voor NSCLC is er literatuur beschikbaar wat betreft de kosten voor sequentieel testen. (van de Ven et al., 2021) Voor veel andere tumortypen is een dergelijke kostenstudie niet beschikbaar. Het Zorginstituut heeft daarom klinische experts geraadpleegd.

Klinisch experts<sup>5</sup> hebben een bandbreedte voor de kosten voor verschillende sequentiële testen (exclusief NTRK-diagnostiek) gegeven, namelijk van € 800 tot € 2.000. Deze twee schattingen worden gebruikt in de berekening van het kostenbeslag.

<sup>3</sup> IKNL rapport: [uitgezaaide-kanker-in-beeld-rapport.pdf \(iknl.nl\)](#)

<sup>4</sup> Experts, bestaande uit gemandateerde afvaardiging van de Nederlandse Vereniging voor Pathologie (pathologen en klinisch moleculaire biologen in de pathologie). De betreffende experts waren betrokken in het parallel lopende uitvoeringstraject Moleculaire Diagnostiek: [Eindbrief uitvoeringstraject moleculaire diagnostiek | Brief | Zorginstituut Nederland](#).

<sup>5</sup> Immuunhistochemie is strikt genomen geen moleculaire tests, maar wordt in deze context ingezet t.b.v. precisie-oncologie.

## 1.5.2 Testkosten uitgebreide moleculaire diagnostiek

### Whole-genome sequencing (WGS).

Op basis van de literatuur worden voor de kosten van een WGS uitgegaan van € 2.925 per test, gecorrigeerd voor inflatie naar het jaar 2023 komt dit neer op € 3.431. (Pasmans et al., 2021; Simons et al., 2021) Dit is gebaseerd op een studie van Pasmans et al. (Pasmans et al., 2021) waarin aan de hand van een activity-based costing methode totale kosten van WGS werden geschat. Hierin worden ook 'overhead' kosten zoals kapitaalkosten, onderhoudskosten, software kosten en operationele kosten meegenomen. Er werd gebruik gemaakt van data van Nederlandse laboratoria en het WGS laboratorium van het Hartwig Medical Foundation. De Hartwig Medical Foundation heeft ook een schatting gegeven van de kosten van een WGS. Deze ligt op € 2.500 (2022), gecorrigeerd voor inflatie € 2.596. (Hartwig Medical Foundation, 2022) Bovendien is het volgens van de Ven et al. (van de Ven et al., 2021) waarschijnlijk dat de prijs van een WGS tussen de € 2.000 en € 3.000 ligt (2020), gecorrigeerd voor inflatie is dit tussen de € 2.259 en € 3.388 (zie figuur 3 in van de Ven et al. (van de Ven et al., 2021)).

### Brede next-generation sequencing paneltests (brede NGS) ten behoeve van SOC biomarkers.

In deze analyse worden de kosten van zowel brede DNA-NGS (voor detectie van SOC biomarkers anders dan NTRK) als RNA-NGS paneltests (voor detectie complexe biomarkers zoals fusiegenen) meegenomen. In een studie van Prestinger et al. (Pestinger et al., 2020) wordt aangegeven dat kosten van een DNA-NGS zoals bijvoorbeeld TSO500 ongeveer één derde zijn van de kosten van WGS ( $\text{€ } 3.431/3 = \text{€ } 1.144$ ). Ook geven klinisch experts aan dat een DNA-NGS veelal gecombineerd wordt met een RNA gebaseerde paneltest, in verband met de analyse van complexe biomarkers zoals fusiegenen. Daarom worden ook de kosten van een brede DNA-NGS diagnostiek in de berekening van de gemiddelde kosten meegenomen. De kosten zijn circa € 1.232. (Pasmans et al., 2021; Simons et al., 2021) De gecorrigeerde kosten per patiënt per NGS-paneltest met de TSO500 en de Archer FusionPlex komen uit op € 2.533. De Hartwig Medical Foundation schat de kosten voor deze combinatie aan NGS paneltests tests op € 2.060 (2022), gecorrigeerd voor inflatie is dit € 2.139. (Hartwig Medical Foundation, 2022)

### Gemiddelde testkosten uitgebreide moleculaire diagnostiek.

Volgens het consensusdocument kan uitgebreide moleculaire diagnostiek bestaan uit een RNA-gebaseerde paneltest (zoals een Archer Fusionplex) of een WGS. Zoals boven beschreven geven klinisch experts aan dat een DNA-NGS veelal gecombineerd wordt met een RNA-gebaseerde paneltest, in verband met de analyse van complexe biomarkers zoals fusiegenen. Daarom worden DNA-NGS panelkosten ook meegenomen in de berekening van uitgebreide moleculaire diagnostiek. Voor uitgebreide moleculaire diagnostiek (DNA- en RNA-NGS paneltests en WGS), wordt op basis van expert opinie een marktverdeling van 80/20 tussen NGS/WGS aangehouden. Dit komt neer op een gewogen gemiddelde kostprijs van € 2.713 ( $80\% * \text{€ } 2.533 + 20\% * \text{€ } 3.431$ ). De prijs van € 2.713 ligt in lijn met de prijs van € 2.500 volgens geconsulteerde klinisch experts. We nemen aan dat de testkosten van brede moleculaire diagnostiek niet verschillen per tumortype.

In de situatie dat met smal sequentieel testen standaard behandelopties (met bijbehorende SOC biomarkers) zijn uitgesloten geven klinisch experts aan dat het gaat moleculaire diagnostiek kan worden ingezet middels WGS en de Archer Fusionplex, met een 20/80 verdeling, respectievelijk. De kosten voor uitgebreid testen ten behoeve van NTRK-diagnostiek komen hiermee uit op € 1.672 ( $20\% * \text{€ } 3.431 + 80\% * \text{€ } 1.232$ ).

Heterogeniteit, en variatie in kosten (onzekerheden) door andere factoren zoals bijvoorbeeld prijsaanbiedingen/sponsoring door de fabrikant, zijn van toepassing op alle nieuwe uitgebreide tests, aldus experts. Dit wordt buiten beschouwing gelaten in dit kostenbeslag.

**Tabel 1: Testkosten**

Testsoort	Testprijs (2023)
Sequentiële moleculaire diagnostiek (lage schatting)	€ 800
Sequentiële moleculaire diagnostiek (hoge schatting)	€ 2.000
Uitgebreide moleculaire diagnostiek (WGS/TSO500/Archer)	€ 2.713
Uitgebreide moleculaire diagnostiek (WGS/Archer) ten behoeve van NTRK-diagnostiek (volgend op sequentiële moleculaire diagnostiek)	€ 1.672

## 1.6 Aannames

De berekeningen in het basisscenario zijn gebaseerd op de volgende uitgangspunten:

- het aantal patiënten met uitgezaaide kanker is gebaseerd op cijfers van IKNL;
- het aantal patiënten dat fit is voor behandeling is gebaseerd op expert opinie;
- kosten voor smalle moleculaire diagnostiek volgens de huidige praktijk zijn een verzameling aan smalle test strategieën uit de literatuur en expert opinie<sup>4</sup>. (van de Ven et al., 2021);
- de huidige inzet van smal/sequentiële diagnostiek sterk varieert per tumortype en daarbij onderhevig is aan voortdurende ontwikkeling. Door zowel een uitwerking te maken met een gemiddelde kostprijs van smalle diagnostiek van € 800 als voor € 2.000 maken we deze onzekerheid zichtbaar. De kostprijzen zijn gebaseerd op literatuur en expert opinie<sup>4</sup>;
- de verwachte marktverdeling tussen uitgebreide DNA- en RNA-NGS paneltests en WGS is 80%/20% op basis van expert opinie<sup>4</sup>;
- de aanname is dat de helft van de patiënten sequentiële moleculaire diagnostiek ondergaat en de andere helft direct brede moleculaire diagnostiek op basis van expert opinie;
- in de berekening worden alleen testkosten meegenomen, geen geneesmiddelenkosten.

## 1.7 Kostenbeslag

### 1.7.1 Kostenbeslag basisscenario

In tabel 2 berekenen we het kostenbeslag voor de het basisscenario waarin de helft van de fitte patiënten met uitgezaaide kanker direct brede moleculaire diagnostiek wordt ingezet en bij de andere helft sequentiële moleculaire diagnostiek (lage schatting kosten SOC biomarkers).

**Tabel 2: Kostenbeslag basisscenario\* - lage schatting sequentiële kosten**

	Aantal patiënten	Testprijs	Kostenbeslag
<b>SOC biomarkers</b> (50% van fitte patiënten met uitzaaiing)	14.250	€ 800	€ 11.400.000
<b>Uitgebreide diagnostiek ingezet voor NTRK diagnose</b> (50% van fitte patiënten na 4 behandellijnen)	4.509	€ 1.672	€ 7.539.048
<i>Subtotaal testkosten sequentiële moleculaire diagnostiek</i>			<b>€ 18.939.048</b>
<b>Uitgebreide diagnostiek ingezet voor meerdere biomarkers waaronder NTRK</b> (50% van patiënten fit met uitzaaiing)	14.250	€ 2.713	€ 38.660.250
<i>Subtotaal testkosten uitgebreide moleculaire diagnostiek</i>			<b>€ 38.660.250</b>
<b>Totale testkosten</b>			<b>€ 57.599.298</b>

\* Bij de helft van de patiënten wordt sequentiële moleculaire diagnostiek ingezet.

In tabel 3 berekenen we het kostenbeslag voor de hypothetische situatie waarin de helft van de fitte patiënten met uitgezaaide kanker direct brede moleculaire diagnostiek wordt ingezet en bij de andere helft sequentiële moleculaire diagnostiek (hoge schatting kosten SOC biomarkers).

**Tabel 3: Kostenbeslag basisscenario\* - hoge schatting sequentiële kosten**

	Aantal patiënten	Testprijs	Kostenbeslag
<b>SOC biomarkers</b> (50% van patiënten fit met uitzaaiing)	14.250	€ 2.000	€ 28.500.000
<b>Uitgebreide diagnostiek ingezet voor NTRK diagnose</b> (50% van patiënten fit na 4 behandellijnen)	4.509	€ 1.672	€ 7.539.048
<i>Subtotaal sequentiële moleculaire diagnostiek (betreft 50% van de patiënten)</i>			<b>€ 36.039.048</b>
<b>Uitgebreide diagnostiek ingezet voor meerdere biomarkers waaronder NTRK</b> (50% van patiënten fit met uitzaaiing)	14.250	€ 2.713	€ 38.660.250
<i>Subtotaal uitgebreide moleculaire diagnostiek (betreft 50% van de patiënten)</i>			<b>€ 38.660.250</b>
<b>Totale testkosten</b>			<b>€ 74.699.298</b>

\* Bij de helft van de patiënten wordt sequentiële moleculaire diagnostiek ingezet.

### 1.7.2 Kostenbeslag aanvullende scenario's

In tabel 4 berekenen we het kostenbeslag voor de hypothetische situatie waarin bij alle fitte patiënten met uitgezaaide kanker uitgebreide moleculaire diagnostiek (WGS/Archer) ten behoeve van NTRK-diagnostiek, volgend op sequentiële moleculaire diagnostiek, wordt ingezet. Hierbij is uitgegaan van de lage schatting van de testkosten voor de SOC biomarkers.

**Tabel 4: Kostenbeslag sequentieel testen 100%\* - lage schatting sequentiële kosten**

	Aantal patiënten	Testprijs	Kostenbeslag
<b>SOC biomarkers</b> (patiënten fit met uitzaaiing)	28.500	€ 800	€ 22.800.000
<b>Uitgebreide diagnostiek ingezet voor NTRK diagnose</b> (patiënten fit na 4 behandellijnen)	9.018	€ 1.672	€ 15.078.096
<b>Totale testkosten</b>			<b>€ 37.878.096</b>

\* Hypothetische situatie dat alle patiënten sequentieel getest worden.

In tabel 5 berekenen we het kostenbeslag voor de hypothetische situatie waarin bij alle fitte patiënten met uitgezaaide kanker uitgebreide moleculaire diagnostiek (WGS/Archer) ten behoeve van NTRK-diagnostiek, volgend op sequentiële moleculaire diagnostiek, wordt ingezet. Hierbij is uitgegaan van de hoge schatting van de testkosten voor de SOC biomarkers.

**Tabel 5: Kostenbeslag sequentieel testen 100%\* - hoge schatting sequentiële kosten**

	Aantal patiënten	Testprijs	Kostenbeslag
<b>SOC biomarkers</b> (patiënten fit met uitzaaiing)	28.500	€ 2.000	€ 57.000.000
<b>Uitgebreide diagnostiek ingezet voor NTRK diagnose</b> (patiënten fit na 4 behandellijnen)	9.018	€ 1.672	€ 15.078.096
<b>Totale testkosten</b>			<b>€ 72.078.096</b>

\* Hypothetische situatie dat alle patiënten sequentieel getest worden.

In tabel 6 berekenen we het kostenbeslag voor de hypothetische situatie waarin bij alle fitte patiënten met uitgezaaide kanker direct brede moleculaire diagnostiek wordt ingezet.

**Tabel 6: Kostenbeslag alle patiënten uitgebreid testen**

	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Testprijs</b>	<b>Kostenbeslag</b>
<b>Uitgebreide diagnostiek ingezet voor meerdere biomarkers waaronder NTRK</b> (patiënten fit met uitzaaiing)	28.500	€ 2.713	€ 77.320.500
<b>Totale testkosten</b>			<b>€ 77.320.500</b>

\* Hypothetische situatie waarin alle patiënten uitgebreid getest worden.

## 1.8 Conclusies

De inzet van moleculaire diagnostiek voor fitte patiënten met uitgezaaide kanker waarvoor standaard behandeling niet meer toereikend is, heeft een hoog kostenbeslag. Dit kostenbeslag is in deze verkenning geraamd op circa € 58 miljoen (lage schatting sequentiële testkosten) en op circa € 75 miljoen (hoge schatting sequentiële testkosten). Daarbij is uitgegaan van een situatie zonder IHC-screening. Een deel van het geraamde kostenbeslag betreft het testen van SOC biomarkers, een deel betreft uitgebreide moleculaire testen die voor meerdere diagnoses gebruikt worden en een beperkt deel is specifiek ingezet voor het NTRK diagnostiek (de uitgebreide diagnostiek als laatste stap in sequentiële strategie). In onze verkenning is dat € 7,5 miljoen. Wanneer er steeds meer uitgebreid getest gaat worden als alternatief voor sequentieel testen, zullen deze kosten specifiek gemaakt voor NTRK teruglopen. De kosten van uitgebreide moleculaire diagnostiek voor de detectie van NTRK- fusiegen zijn niet alléén toe te schrijven zijn aan de diagnostiek ten behoeve van de patiëntselectie voor de behandeling met NTRK-remmers. Welk deel van de kosten van een brede test ingezet voor het aantonen van meerdere markers moet worden toegerekend aan NTRK, is nog een open vraag.

## 1.9 Beperkingen

Deze analyse is bedoeld als een grove verkenning. Deze kostenverkenning geeft mogelijk een conservatieve schatting (c.q. overschatting) van de werkelijke kosten gemoeid met NTRK- diagnostiek. Klinische experts geven aan dat in de praktijk het aantal patiënten waarbij eerdere standaard behandelingen niet meer toereikend zijn, lager is. Een mogelijk verklaring is dat de uitval in de 'uitbehandelde setting' hoger is dan in de literatuur is beschreven.

Verder heeft de beperking van deze analyse tot directe testkosten, tot gevolg dat de invloed op het aantal geïdentificeerde dragers van het NTRK-genfusie, op medicijnkosten en op gezondheidseffecten niet zichtbaar zijn gemaakt. Daarvoor zou een kosteneffectiviteitsanalyse benodigd zijn.

## Literatuur

- Hartwig Medical Foundation. (2022). WGS in kanker diagnostiek: betaalbaar beter.
- Pasmans, C. T. B., Tops, B. B. J., Steeghs, E. M. P., Coupe, V. M. H., Grunberg, K., de Jong, E. K., Schuurin, E. M. D., Willems, S. M., Ligtenberg, M. J. L., Retel, V. P., van Snellenberg, H., de Bruijn, E., Cuppen, E., & Frederix, G. W. J. (2021). Micro-costing diagnostics in oncology: from single-gene testing to whole- genome sequencing. *Expert rev. pharmacoecon. outcomes res.*, 21(3), 413-414. <https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1917385>
- Pestinger, V., Smith, M., Sillo, T., Findlay, J. M., Laes, J.-F., Martin, G., Middleton, G., Taniere, P., & Beggs, A. D. (2020). Use of an integrated pan-cancer oncology enrichment next-generation sequencing assay to measure tumour mutational burden and detect clinically actionable variants. *Molecular diagnosis & therapy*, 24(3), 339-349.
- Simons, M. J., Retèl, V. P., Ramaekers, B. L., Butter, R., Mankor, J. M., Paats, M. S., Aerts, J. G., Mfumbilwa, Z. A., Roepman, P., & Coupé, V. M. (2021). Early Cost Effectiveness of Whole-Genome Sequencing as a Clinical Diagnostic Test for Patients with Inoperable Stage IIIB, C/IV Non-squamous Non-small-Cell Lung Cancer. *Pharmacoeconomics*, 39(12), 1429-1442.
- van de Ven, M., Koffijberg, H., Retèl, V., Monkhorst, K., Smit, E., van Harten, W., & IJzerman, M. (2021). Real-World Utilization of Biomarker Testing for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in a Tertiary Referral Center and Referring Hospitals. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 23(4), 484-494.